Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire PRDD2004-01

Tépraloxydime
Equinox EC
Dash HC

En vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), la matière active tépraloxydime, sa préparation commerciale connexe Equinox EC et l'adjuvant Dash HC font l'objet d'une proposition d'homologation pour la suppression des graminées annuelles et vivaces dans les cultures de lin, de pois secs et de lentilles dans les provinces des Prairies et dans le district de Peace River, en Colombie-Britannique (C.-B.).

Ce projet de décision réglementaire (PRDD) présente un sommaire des données examinées et la justification en appui de la proposition d'homologation complète de ces produits. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits au sujet de cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez envoyer tous vos commentaires à la coordonnatrice des publications à l'adresse ci-dessous.

(also available in English)

Le 28 janvier 2004

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-75598-7 (0-662-75599-5)
Numéro de catalogue : H113-9/2004-1F (H113-9/2004-1F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2004

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA a examiné la demande d'homologation complète de la matière active (m.a.) tépraloxydime, de la préparation commerciale (PC) Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC. La PC Equinox EC est un herbicide fabriqué par BASF Canada pour la suppression des graminées annuelles et vivaces dans les cultures de lentilles, de pois secs et de lin.

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du RPA et elle a jugé qu'ils étaient suffisants, aux termes de l'alinéa 18*b*, pour autoriser la détermination de l'innocuité, de la valeur et de la qualité de la matière active tépraloxydime, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC. L'Agence a conclu que l'utilisation de la matière active tépraloxydime, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC conformément à l'étiquette est utile et valable, aux termes de l'alinéa 18*c* du RPA, et qu'elle ne comporte pas de risques inacceptables selon l'alinéa 18*d*. L'Agence propose donc, en se fondant sur les considérations énoncées ci-dessus, l'homologation complète de la matière active tépraloxydime, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC, en vertu de l'article 13 du RPA.

Sur demande, l'ARLA peut fournir aux organismes de surveillance et aux établissements de recherche des détails sur les méthodes d'analyse des résidus de la tépraloxydime dans divers milieux environnementaux.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de contribuer au processus décisionnel concernant l'homologation de ce produit.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et des impuretés présentes 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciale 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements 4

2.0 Méthodes d'analyse 6
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 6
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 6
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 6
2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement 6
2.3.2 Méthodes d'analyse de plusieurs résidus 7
2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus sur les végétaux et les produits à base de végétaux 9
2.3.4 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale .. 12

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 15
3.1 Sommaire toxicologique intégré 15
3.2 Détermination de la dose journalière acceptable (DJA) 21
3.3 Dose aiguë de référence (DARf) 22
3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle 22
3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 23
3.5.1 Évaluation du risque et de l'exposition professionnelle 23
3.5.2 Évaluation du risque et de l'exposition en milieu résidentiel 26
3.5.3 Évaluation du risque et de l'exposition occasionnelle 26

4.0 Résidus 27
4.1 Sommaire sur les résidus 27

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 40
5.1 Propriétés physiques et chimiques pertinentes pour l'environnement 40
5.2 Transformation abiotique 40
5.3 Biotransformation 41
5.4 Mobilité 42
5.5 Dissipation et accumulation en conditions naturelles 43
5.6 Bioaccumulation 43
5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre 43
5.8 Sommaire du comportement et du devenir en milieu aquatique 44
5.9 Sommaire du comportement et du devenir dans l'air 45
5.10 Concentrations prévues dans l'environnement (CPE) 45

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 46
6.1 Effets sur les organismes terrestres 46
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 47
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 47
6.4 Caractérisation des risques 47
6.4.1 Comportement dans l'environnement 47
6.4.2 Organismes terrestres 48
6.4.3 Organismes aquatiques 48
6.5 Énoncé de l'étiquette 49

7.0 Efficacité 49
7.1 Efficacité 49
7.1.1 Utilisations prévues 49
7.1.2 Mode d'action 50
7.1.3 Cultures 50
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 50
7.1.5 Volume total de pulvérisation 65
7.2 Phytotoxicité pour les plantes ciblées (y compris divers cultivars) ou les produits végétaux ciblés 65
7.2.1 Application d'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de lin 65
7.2.2 Application d'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de pois secs 66
7.2.3 Application de l'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de lentilles 67
7.2.4 Application du mélange Equinox EC + Dash HC + Buctril M (MCPA + bromoxynil) dans les cultures de lin 68
7.2.5 Application du mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax (MCPA + clopyralid) dans les cultures de lin 69
7.3 Observations d'effets secondaires non voulus 71
7.3.1 Incidence sur les cultures successives 71
7.4 Aspects économiques 75
7.5 Pérennité 75
7.5.1 Recensement des solutions de rechange 75
7.5.2 Contribution à la réduction de risques 76
7.5.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle de résistance 77
7.6 Conclusions 78

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 79

9.0 Projet de décision réglementaire 80
9.1 Projet de décision réglementaire 80
9.2 Exigences additionnelles en matière de données 80

Liste des abréviations 81

Annexe I Toxicologie 85

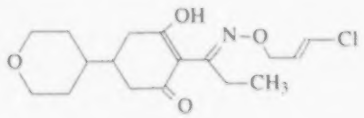
Annexe II Résidus 101
Tableau 1 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 101
Tableau 2 Survol de la chimie des résidus dans les aliments dans le cadre des études de métabolisme et d'évaluation du risque 109

Annexe III Évaluation environnementale 111
Tableau 1 Comportement et devenir en milieu terrestre 111
Tableau 2 Produits de transformation en milieu terrestre 112
Tableau 3 Comportement et devenir en milieu aquatique 113
Tableau 4 Produits de transformation en milieu aquatique 113
Tableau 5 Transformation, persistance et mobilité des produits majeurs de transformation dans l'environnement 114
Tableau 6 Effets sur les organismes terrestres 114
Tableau 7 Effets sur les organismes aquatiques 116
Tableau 8 Risques pour les organismes terrestres 117
Tableau 9 Risques pour les organismes aquatiques 118

Références 119

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et des impuretés présentes

Matière active		Tépraloxydime
Utilité		Herbicide
Nom chimique		
1.	International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)	(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-chloroallyloxyimino]propyl}-3-hydroxy-5-perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one
2.	Chemical Abstracts Service (CAS)	(E)-2-[1-[[(3-chloro-2-propenyl)oxy]imino]propyl]-3-hydroxy-5-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-cyclohexen-1-one
Numéro CAS		149979-41-9
Formule moléculaire		$C_{17}H_{24}ClNO_4$
Masse moléculaire		341,8
Formule développée		
Pureté nominale de la m.a.		98 % (limites : 95,1 – 100 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre		La tépraloxydime de qualité technique ne contient ni impureté ni microcontaminant connu figurant sur la liste de substances toxiques de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique : tépraloxydime technique

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Poudre blanche cristalline	s. o.
Odeur	Aucune	s. o.
Température ou plage de fusion	72,5 – 74,4 °C	s. o.
Température ou plage d'ébullition	s. o.	s. o.
Densité	1,284 g/cm^3	
Pression de vapeur	2,7 x 10^{-7} hPa à 25 °C	La tépraloxydime est non volatil en conditions naturelles.
Constante de la loi d'Henry	8,744 x 10^{-9} kPa × m^3/mol	
Spectre ultraviolet (UV) - visible	λ (nm) / ε (l×mol^{-1}×cm^{-1}) 204 / 9,5 × 10^3 225 / 4,6 × 10^3 258 / 1,1 × 10^4 290 / 6,8 × 10^3 300 / 3,1 × 10^3 Aucune absorption de l'UV prévue à λ > 350 nm.	La tépraloxydime a un potentiel de phototransformation dans l'environnement.
Solubilité dans l'eau à 20 °C	pH / Solubilité (g/L) 6,5 (eau) / 0,43 9,0 / 7,25	La tépraloxydime est très soluble dans l'eau aux valeurs de pH pertinentes pour l'environnement.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Solubilité dans les solvants organiques à	Solvant — Solubilité (g/100 mL) acétone 70,0 méthanol 33,0 2-propanol 16,0 acétate d'éthyle 69,0 acétonitrile 77,0 dichlorométhane 119,0 toluène 82,0 n-heptane 1,0 1-octanol 15,0 huile d'olive 8,0	s. o.
Coefficient de partage octanol-eau (K_{oe}) à 25 °C	pH — Log K_{oe} eau pure 1,5 4 2,44 7 0,20 9 -1,15	La tépraloxydime a un faible potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation dans les organismes.
Constante de dissociation (pK_a) à 25 °C	pK_a = 4,58	
Stabilité (température, métaux)	Stable à 54 °C pendant 14 jours. Réagit à l'acétate de fer et produit un liquide noir.	

Préparation commerciale : herbicide Equinox EC

Propriétés	Résultats
Couleur	Jaune foncé
Odeur	Modérément aromatique
État physique	Liquide
Type de formulation	Concentré émulsifiable
Garantie	200 g/L (limites 189,9 – 210,5 g/L)
Produits de formulation	La PC contient un produit de formulation à 69,8 % figurant dans la liste 2 de la United States Environmental Protection Agency (EPA).

Propriétés	Résultats
Matériau et description du contenant	Contenants de 2,67 L en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'une barrière interne (p. ex., polyamide) et d'un opercule en aluminium
Densité	1,032 à 20 °C
pH	3,9 (1,0 % dans l'eau pure)
Pouvoir oxydant ou réducteur	La PC est un agent réducteur léger qui ne devrait pas être mélangé à des agents oxydants forts, tels le $KMnO_4$, ou entreposés à proximité de tels agents. La PC ne réagit pas de façon significative avec l'eau ou avec le CO_2 et n'augmentera donc pas le risque d'utilisation du CO_2 comme produit extincteur. La PC ne réagit pas avec le zinc ou le fer. Aucune précaution particulière contre les agents réducteurs n'est nécessaire.
Stabilité à l'entreposage	La PC est stable pendant 12 mois à 20 °C, humidité relative de 50 %, entreposée dans un contenant en PEHD muni d'une barrière interne en polyamide.
Explosivité	Non explosif

1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements

La tépraloxydime fait partie de la classe générale d'herbicides nommés cyclohexanédiones. Son principal mode d'action se caractérise par l'inhibition de l'enzyme acétyl CoA carboxylase (ACCase), ce qui affecte la biosynthèse des acides gras et le métabolisme des lipides. De plus, la tépraloxydime bloque les fonctions de la membrane cellulaire et affecte le processus de division cellulaire. En l'espace de quelques jours, les espèces sensibles de graminées cessent de croître et de se développer. Les nouvelles feuilles jaunissent après une période de 7 à 21 jours, et certaines espèces de graminées acquièrent une coloration rougeâtre. Des taches nécrotiques apparaissent ensuite sur les feuilles, et la mort s'ensuit.

La tépraloxydime est formulée sous une seule PC : l'herbicide Equinox EC. Il s'agit d'un concentré émulsifiable à teneur garantie en tépraloxydime de 200 g/L. Il doit être appliqué conjointement à l'adjuvant Dash HC.

La PC Equinox EC est un herbicide sélectif utilisé en traitement de postlevée pour supprimer certaines graminées adventices dans les cultures de lin (y compris les variétés à faible teneur en acide linoléique et celles tolérantes à la sulfonylurée), de lentilles et de pois secs dans les Provinces des Prairies et dans la région de Peace River, en Colombie-Britannique. L'herbicide Equinox EC doit être appliqué avec l'adjuvant Dash HC dans une rapport de 0,41 à 0,62 % v/v (rapport volume/volume [c.-à-d., 0,41 L de Dash HC pour 100 L de bouillie de pulvérisation]) dans un volume total de pulvérisation de 100 L/ha. Le produit ne doit être appliqué qu'une seule fois par année, et ce, au moyen de rampes d'aspersion terrestres seulement.

Il existe deux doses d'application possibles pour l'herbicide Equinox EC. L'application de cette PC à une dose de 0,165 L/ha (33 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,41 % v/v est efficace pour supprimer la folle avoine (*Avena fatua*), la sétaire verte (*Setaria viridis*), l'orge spontané (*Hordeum vulgare*) et le blé spontané (*Triticum aestivum*) au stade des six premières feuilles, en autant que ces dernières ne dépassent pas la deuxième talle. L'application de l'herbicide Equinox EC à une dose de 0,250 L/ha (50 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,62 % v/v est efficace pour supprimer le chiendent (*Agropyron repens*) au stade de 3 à 6 feuilles et les graminées annuelles susmentionnées lorsque ces dernières sont denses et se recoupent, lorsque l'épiaison est en retard ou lorsque la croissance des graminées est ralentie en raison d'un stress causé par l'humidité ou la température.

D'après les données limitées fournies par le demandeur, il semble que la dose de 0,125 L/ha (25 g m.a./ha) de l'herbicide Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC à 0,41 % v/v soit suffisante pour supprimer adéquatement les graminées adventices annuelles énumérées sur l'étiquette d'Equinox EC. Avant d'élargir les profils d'emploi au-delà de ceux acceptés dans le cadre de cette évaluation, le demandeur devra fournir des données sur l'efficacité afin d'établir la plus faible dose efficace pour la suppression des graminées adventices annuelles énumérées sur l'étiquette d'Equinox EC. Les traitements devraient inclure la dose d'application présentement acceptée, soit 33 g m.a./ha (dose de 1×) ainsi que des doses inférieures telles que 25 et 30 g m.a./ha.

L'utilisation de l'herbicide Equinox EC ne requiert aucune restriction quant à l'alternance des cultures.

La préparation herbicide Equinox EC + adjuvant Dash HC peut être mélangée en cuve avec 1,0 L/ha de Buctril M (MCPA + bromoxynil) ou avec de 2,0 L/ha de Flaxmax (MCPA + clopyralide) pour fins d'épandage sur les cultures de lin.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Le demandeur a soumis une méthode de chromatographie liquide haute performance en phase inversée avec détection UV (CLHP-UV) pour de déterminer la m.a., la tépraloxydime, dans le produit technique. D'après les données de validation et les chromatogrammes fournis, l'ARLA a jugé la méthode suffisamment spécifique, précise et exacte.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Le demandeur a soumis une méthode CLHP-UV en phase inversée pour déterminer la tépraloxydime présente dans l'herbicide Equinox EC. D'après les données de validation et la nature des produits de formulation présents, l'ARLA a jugé la méthode suffisamment spécifique, précise et exacte pour utilisation en tant que méthode de vérification réglementaire.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Les méthodes mises au point par le demandeur pour les végétaux (figure 2.3.3.1) et les animaux (figure 2.3.4.1) sont des méthodes fondées sur une fraction commune conçues pour déterminer les résidus totaux de tépraloxydime et de ses métabolites.

2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement

2.3.1.1 Méthodologie d'analyse (composé d'origine et dérivés) — Sol

Trois méthodes d'analyse chromatographique ont été décrites pour le dosage des résidus du composé d'origine, le tépraloxydim (BAS 620 H), et de ses principaux dérivés, DP-6, GP, BH620-FP, DP-1 et DP-2, dans le sol. À la lumière des données de validation et des chromatogrammes fournis, on a jugé ces méthodes suffisamment sensibles, précises, exactes et spécifiques pour le dosage des résidus.

2.3.1.2 Méthodologie d'analyse (composé d'origine et dérivés) — Sédiment

Deux méthodes d'analyse chromatographique ont été décrites pour le dosage des résidus du composé d'origine, le tépraloxydim (BAS 620 H), et de ses principaux dérivés, DP-6, GP, CP-1 et DP-2, dans le sédiment. À la lumière des données de validation et des chromatogrammes fournis, on a jugé ces méthodes suffisamment sensibles, précises, exactes et spécifiques pour le dosage des résidus.

2.3.1.3 Méthodologie d'analyse (composé d'origine et dérivés) — Eau

Deux méthodes d'analyse chromatographique ont été décrites pour le dosage des résidus du composé d'origine, (BAS 620 H), et de ses principaux produits d'hydrolyse, DP-6, GP, DP-1 et DP-2, dans l'eau d'étang. À la lumière des données de validation et des chromatogrammes fournis, on a jugé ces méthodes suffisamment sensibles, précises, exactes et spécifiques pour le dosage des résidus.

2.3.1.4 Méthodologie d'analyse (composé d'origine et dérivés) — Biote

Au lieu de proposer des méthodes d'analyse particulières pour les matrices végétales et animales, le demandeur a décrit une méthode de dosage des résidus du composé d'origine et de ses métabolites, 5-OH-DP, dans les graines de soya, le fourrage et le foin, ainsi qu'une méthode de dosage des résidus du composé d'origine et de ses métabolites, 5-OH-DP et DL, dans le tissu musculaire, le foie et le gras de poule. À la lumière des données de validation fournies, on a jugé ces méthodes acceptables et on les a étendues aux méthodes de dosages des résidus pour les matrices végétales et animales.

2.3.2 Méthodes d'analyse de plusieurs résidus

Les méthodes d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) énumérées dans la troisième édition du volume 1 (janvier 1994) du *Pesticide Analytical Manual* (PAM) de la United States Food and Drug Adminstration (FDA) ont servi à l'analyse de la tépraloxydime, du 5-OH-DP, du DL et du GP. En se basant sur la structure chimique des composés à l'étude, les chercheurs ont suivi les protocoles d'essai A, B, C, D, E et F du PAM (vol. 1). Tel qu'indiqué ci-dessous, les MAPR des protocoles du PAM (vol. 1) n'ont permis la récupération efficace d'aucun des composés analysés.

Protocole A : Les chercheurs n'ont pas utilisé ce protocole lors de l'étude de la tépraloxydime et de ses métabolites car ces composés ne possèdent pas la structure d'un N-méthylcarbamate.

Protocole B : Ce protocole comprend certaines procédures applicables aux pesticides qui contiennent un acide carboxylique ou une fraction phénolique. Le métabolite GP possédant une fraction acide carboxylique, on l'a évalué au moyen du protocole B. Toutefois, le produit méthylé du GP (ester méthylique de GP) n'a pas suffisamment réagi lors des essais sur les modules DG appropriés, testés conformément au protocole C. Par conséquent, les chercheurs n'ont réalisé aucun essai additionnel sur ce composé en vertu de l'article 402.

Protocole C : Ce protocole comprend des procédures permettant de générer des données par chromatographie en phase gazeuse (CPG) qui viendront s'ajouter aux tableaux du PAM, vol. 1, annexe 1 (PEST DATA). Les chercheurs ont dissous la tépraloxydime et ses métabolites dans de l'acétone et les ont analysés dans plusieurs colonnes de CPG (DB-1, DB-17 et DB-225) au moyen de la détection par capture d'électrons (DCE), de la détection azote phosphore (DAP) ou de la détection conductimétrique en mode azote (DC-N) ou en mode halogène (DC-X).

La tépraloxydime et les métabolites 5-OH-DP et DL, élués de chacune des colonnes de CPG à l'essai, ont donné des réponses variant de moyennes à bonnes lors de la DCE, une bonne réponse lors de la DC-N, une réponse allant de faible à mauvaise lors de la DAP et aucune réponse lors de la DC-X. À partir de ces résultats, les chercheurs ont évalué la récupération de la tépraloxydime, du 5-OH-DP et du DL par nettoyage au Florisil (protocole E) dans une colonne de DB-17 ou de DB-225, au moyen de la DCE.

Le GP et son ester méthylique n'ont produit qu'une faible réponse lors de la DCE. Par conséquent, aucune épreuve additionnelle n'a été effectuée sur ces composés.

Protocole D : Les chercheurs n'ont pas appliqué ce protocole dans le cadre de l'évaluation de la tépraloxydime et des métabolites 5-OH-DP et DL, et ce pour les raisons suivantes : i) les réponses de ces composés lors de l'utilisation d'un détecteur d'éléments spécifiques n'étaient pas suffisantes pour effectuer une analyse quantitative aux concentrations de dopage requises (0,05 et 0,25 parties par million [ppm]) et ii) bien que les réponses de ces composés lors de la DCE aux concentrations de dopage requises devraient normalement permettre la détection, on n'a récupéré aucun de ces composés lors de l'étape de nettoyage au Florisil requise avant l'analyse par DCE

Protocole E : Les taux de récupération de la tépraloxydime et de ses métabolites 5-OH-DP et DL au moyen de la CPG (DB-17) et de la DCE étaient inférieurs à 30 % dans des colonnes de Florisil lorsque les chercheurs ont utilisé le système mixte par élution à l'éther ou le système par élution au chlorure de méthylène. Puisque les taux de récupération dans les colonnes de Florisil étaient inférieurs à 30 %, on n'a effectué aucun autre essai dans le cadre du protocole E.

Protocole F : Puisque les taux de récupération de la tépraloxydime et de ses métabolites n'étaient pas supérieurs à 30 % dans les colonnes de Florisil, et ce en utilisant soit le système mixte par élution à l'éther, soit le système par élution au chlorure de méthylène, qui provient du protocole E, il n'y a pas eu d'essai additionnel sur ces composés dans le cadre du protocole F.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus sur les végétaux et les produits à base de végétaux

Aux fins de réglementation et d'évaluation des risques, l'ARLA a défini le résidu préoccupant (RP) comme étant le composé d'origine (la tépraloxydime) et les métabolites qui contiennent la fraction 3-tétrahydropyranylpentane-1,5-dione et qui sont oxydés pour former du GP (ou du phtalate de diméthyl [DMP] après méthylation du GP), de même que le 5-OH-DP et les métabolites 5-hydroxy apparentés qui contiennent la fraction 3-hydroxy-3-tétrahydropyranylpentane-1,5-dione et qui sont oxydés pour former du OH-GP (ou du OH-DMP après méthylation du OH-GP). Le demandeur a soumis trois méthodes d'analyse du RP (tel que défini ci-dessus) pour les végétaux. Une de ces méthodes (n° D9704/1) implique l'analyse des fractions communes GP et OH-GP par chromatographie en phase liquide avec détection en tandem par spectrométrie de masse (CPL/SM-SM) suite à l'oxydation; les deux autres méthodes (n° 587 et n° D0701/1) impliquent l'analyse des fractions communes DMP et OH-DMP par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (CPG/SM) suite à l'oxydation et à la méthylation. La figure 2.3.3.1 illustre le schéma réactionnel des méthodes fondées sur une fraction commune pour les végétaux.

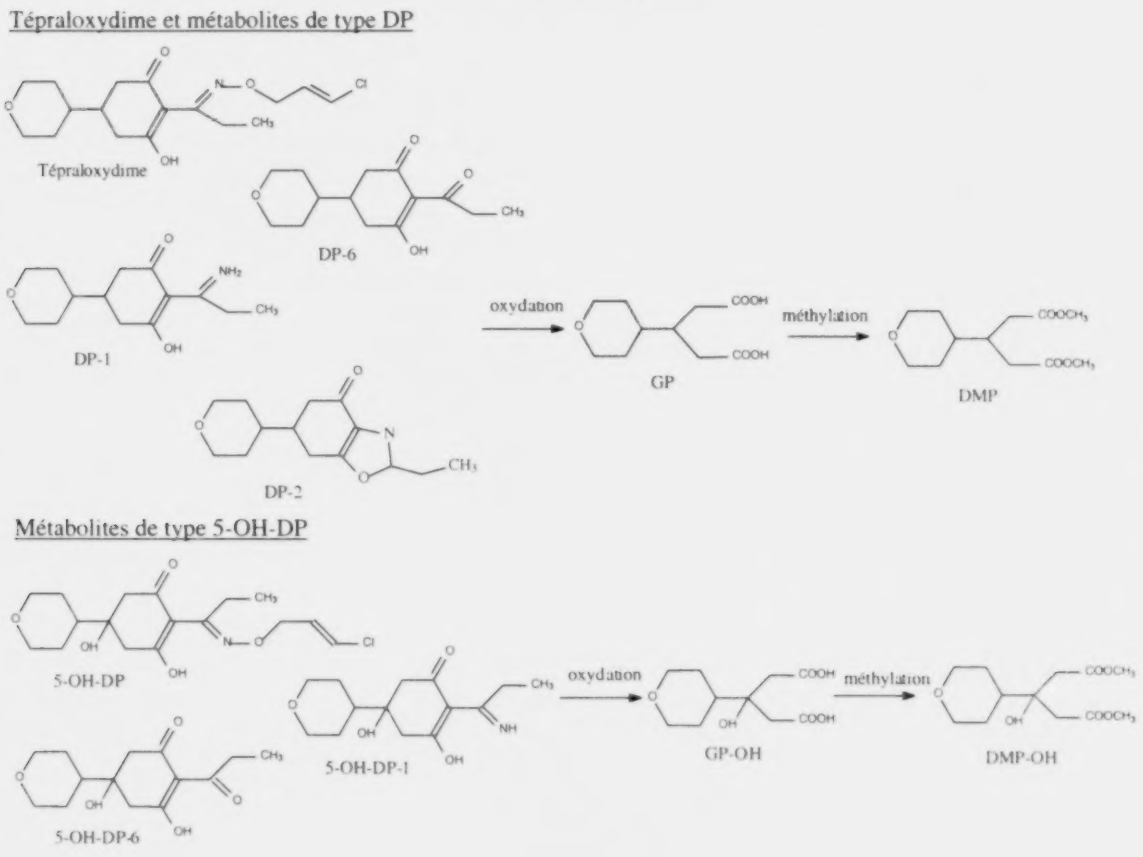
En se basant sur l'étude du métabolisme de la tépraloxydime dans et sur le soja, le demandeur a soumis une quatrième méthode d'analyse (n° 620-DD-F) permettant d'analyser le métabolite DD contenu dans les graines de soja. Toutefois, le DD ne fait pas partie du RP. La justification de cette décision figure dans la section 4.1 intitulée Sommaire des résidus, présentée ultérieurement.

La **méthode n° 587**, qui sert à la collecte de données, est une méthode fondée sur une fraction commune utilisée pour l'analyse des résidus combinés de la tépraloxydime (et des métabolites de type DP apparentés) et du 5-OH-DP (et des métabolites hydroxy apparentés). Dans un premier temps, on extrait les résidus du soja (graines, fourrage, paille, tourteau et balles) au moyen de MeOH et d'eau distillée. Les résidus extraits sont ensuite concentrés afin d'en retirer le MeOH, puis on ajoute de l'isopropanol et de l'eau au concentré. On ajoute ensuite de l'hydroxyde de calcium à la solution afin de précipiter les co-extraits végétaux avant l'oxydation au peroxyde d'hydrogène. Après séparation des phases grâce à l'ajout abondant de sel, l'adsorption au charbon permet d'isoler deux types d'acide glutarique, le GP et l'OH-GP, de la phase aqueuse. On transforme ensuite les isolats en leurs formes oxydes de diméthyle, DMP et OH-DMP, en procédant à une condensation à reflux au moyen d'acide sulfurique et de MeOH. Les esters créés sont extraits dans le dichlorométhane (DCM) puis purifiés par chromatographie sur colonnes de Florisil et de C_{18}. Dans le cas des huiles de soja brute et raffinée, la méthode consiste à diluer les résidus dans l'hexane, à les extraire dans l'acétonitrile (ACN), à les concentrer jusqu'à siccité, puis à les redissoudre dans une solution d'isopropanol:eau (1:1, v/v). Suite à la précipitation et à l'oxydation, les extraits contenant du GP et de l'OH-GP sont refroidis et concentrés. Le pH est augmenté à environ 8. On extrait ensuite les résidus avec le DCM et on les purifie dans des colonnes Sep-Pak de NH_2 et de C_{18}. Dans tous les fractions, les résidus dérivés de la tépraloxydime et de ses métabolites sont analysés par CPG/SM avec détection ionique sélective (rapport masse/charge [m/z] de 182 dans le cas

du DMP et de 175 dans le cas de l'OH-DMP). La limite de quantification (LQ) validée pour les résidus combinés de tépraloxydime est de 0,10 ppm dans le cas des denrées de soja (0,05 ppm dans le cas du DMP et 0,05 ppm dans le cas de l'OH-DMP).

Pour fins de validation de la méthode, on a fortifié des échantillons de matrices de soja avec la tépraloxydime ou avec le 5-OH-DP à des concentrations allant de 0,05 à 25,0 ppm. Les taux globaux de récupération dans les matrices de soja se situaient entre 60 et 116 % pour la tépraloxydime, et entre 60 et 120 % dans le cas du 5-OH-DP. Seuls deux des dix-huit échantillons ont présenté des taux de récupération inférieurs à 70 %. On a également fortifié séparément des échantillons de graines de soja avec le DP-1, le DP-2 et le GP à des concentrations allant de 0,05 à 2,0 ppm. Les taux globaux de récupération de DP-1, DP-2 et GP variaient entre 72 et 112 % (n = 6). Les concentrations apparentes de résidus étaient inférieures à 0,05 ppm (LQ) dans et sur tous les échantillons témoins de soja.

Figure 2.3.3.1 Schémas de réaction pour les méthodes d'analyse fondée sur une fraction commune pour les végétaux



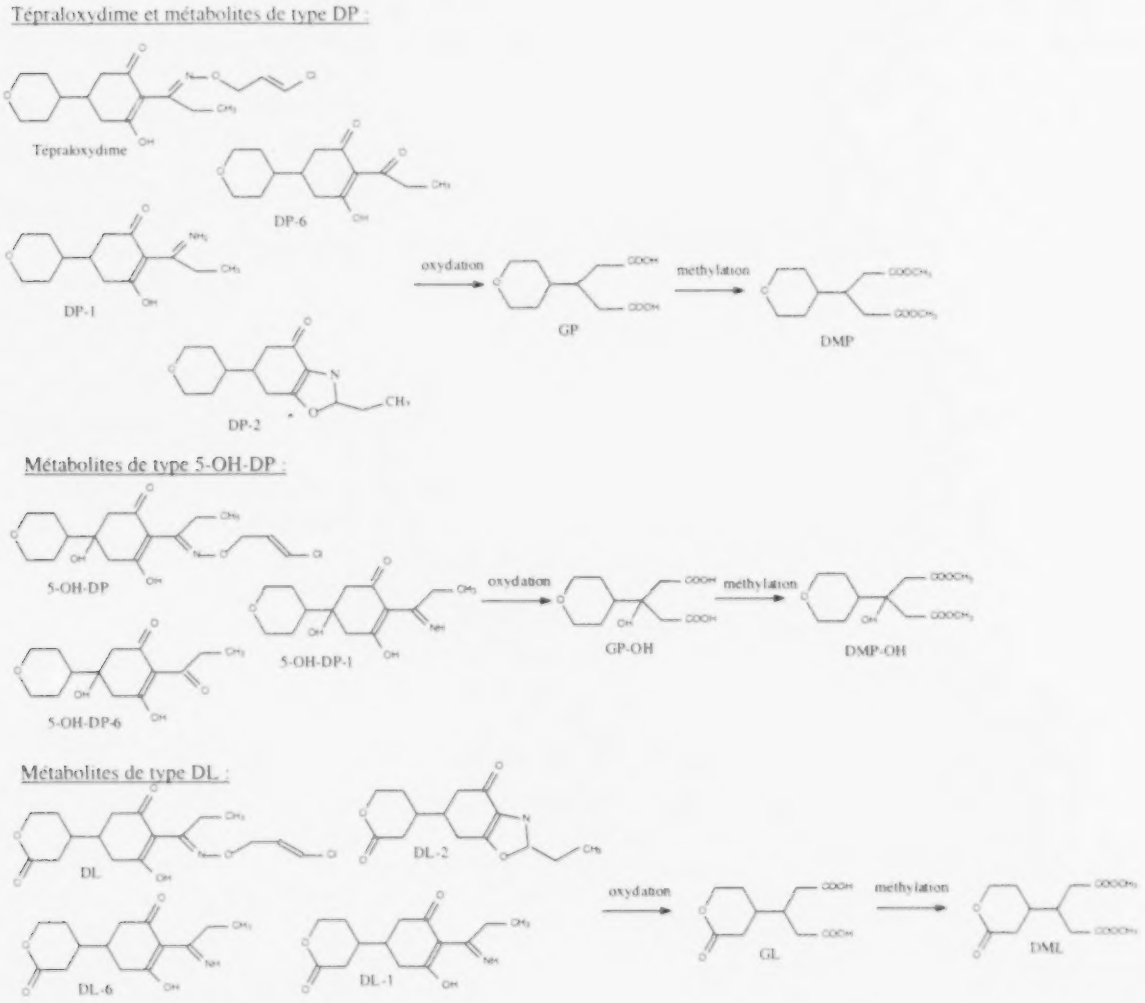
La **méthode n° D9701/1** est une méthode fondée sur une fraction commune semblable à la méthode n° 587, mais elle fait appel à la chromatographie au gel de silice au lieu du nettoyage sur colonne de Florisil. Les résidus dérivés de la tépraloxydime et de ses métabolites sont analysés par CPG/SM avec détection ionique sélective (rapport m/z de 168, 182, 213,1 dans le cas du DMP et de 143 et 175 dans le cas de l'OH-DMP). La LQ validée pour les résidus combinés de la tépraloxydime est de 0,4 ppm pour les graines et balles de soja (0,2 ppm dans le cas du DMP et de l'OH-DMP). La LQ validée pour les résidus combinés de la tépraloxydime est de 0,10 ppm pour le coton et les parties du soja autres que les graines et les balles (0,05 ppm dans le cas du DMP et 0,05 ppm dans le cas de l'OH-DMP). Les échantillons de graines de soja qui avaient été fortifiés à 0,2 et 2,0 ppm avec la tépraloxydime et le 5-OH-DP simultanément ont présenté des taux de récupération qui variaient généralement entre 70 et 120 %, à l'exception de 4 des 26 échantillons fortifiés avec la tépraloxydime et de 5 des 26 échantillons fortifiés avec le 5-OH-DP, qui ont présenté des taux de récupération à l'extérieur de cette fourchette acceptable (70 à 120 %). On a fortifié des échantillons de coton (produit alimentaire brut [PAB]) avec la tépraloxydime et le 5-OH-DP simultanément à des concentrations variant de 0,05 à 0,5 ppm (graines de coton) et de 0,05 à 2,0 ppm (fibres égrenées de coton). Les taux de récupération variaient entre 65 et 115 % dans le cas des échantillons de graines de coton et de résidus de graines de coton fortifiés avec la tépraloxydime (7 des 35 échantillons testés ont présenté des taux se situant à l'extérieur de la fourchette acceptable de 70 à 120 %). Dans le cas des échantillons de graines de coton et de fibres égrenées de coton fortifiés avec le 5-OH-DP, les taux de récupération variaient entre 61 et 106 % (6 des 34 échantillons ont présenté des taux se situant à l'extérieur de la fourchette acceptable [70 à 120 %]).

La **méthode n° D9704/1** est la méthode utilisée pour la collecte de données et le demandeur l'a proposée comme méthode de vérification réglementaire. Elle est semblable aux méthodes n° 587 et n° D9701/1, sauf que les deux fractions acides communes, GP et OH-GP, sont analysées par CPL/SM/SM. La LQ était de 0,10 ppm (0,05 ppm pour le GP et 0,05 ppm pour le OH-GP). Pour fins de validation, on a fortifié des échantillons de graines de canola, de graines de soja, de graines de pois secs et de fourrage de pois secs avec de la tépraloxydime et du 5-OH-DP à des concentrations variant entre 0,05 et 2,0 ppm. Les taux individuels de récupération variaient entre 69 et 124 % dans le cas des graines de canola (3 échantillons sur 28 ont présenté des taux se situant à l'extérieur de la fourchette acceptable [70 à 120 %]), entre 57 et 105 % dans le cas des graines de soja (4 échantillons sur 24 ont présenté des taux se situant à l'extérieur de la fourchette acceptable [70 à 120 %]), entre 72 et 103 % dans le cas des 22 échantillons de graines de pois sec et entre 61 et 102 % dans le cas du fourrage de pois sec (2 des 23 échantillons ont présenté des taux se situant à l'extérieur de la fourchette acceptable [70 à 120 %]). L'étude de validation par un laboratoire indépendant (VLI) a été effectuée afin d'établir la reproductibilité de la méthode de vérification réglementaire. Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont fortifié des échantillons de graines de canola avec de la tépraloxydime et du 5-OH-DP à des concentrations allant de 0,05 à 0,20 ppm. Ils ont obtenu des taux de récupération se situant dans la fourchette acceptable de 70 à 120 %.

2.3.4 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

À des fins de réglementation et d'évaluation des risques, on a défini le RP dans le cas des matrices animales comme étant le composé d'origine (la tépraloxydime) et les métabolites qui contiennent la fraction 3-tétrahydropyranylpentane-1,5-dione et qui sont oxydés pour former le GP (ou le phtalate de diméthyl [DMP] suite à la méthylation du GP), le 5-OH-DP et les métabolites 5-hydroxy apparentés qui contiennent la fraction 3-hydroxy-3-tétrahydropyranylpentane-1,5-dione et qui sont oxydés pour former le OH-GP (ou le OH-DMP suite à la méthylation de l'OH-GP), de même que les métabolites de type DL qui sont oxydés pour former le GL (ou le DML suite à la méthylation du GL). Le demandeur a soumis trois méthodes (nº 389/0, nº 780 et nº 975/1) permettant d'analyser le RP, tel que défini ci-dessus pour les animaux. Ces trois méthodes impliquent l'analyse des fractions communes DMP, OH-DMP et DML par CPG/SM. La figure 2.3.4.1 illustre le schéma réactionnel des méthodes fondées sur une fraction commune pour les animaux.

Figure 2.3.4.1 **Schéma réactionnel des méthodes fondées sur une fraction commune pour les animaux**



La **méthode n° 389/0** est une méthode fondée sur une fraction commune qui a été mise au point pour des analyses sur le lait, la crème et le foie. Dans le cas du lait et de la crème, la méthode consiste à extraire les résidus de tépraloxydime et de ses métabolites au moyen d'une solution d'ACN:hexane (3:1, v/v), à les filtrer et à leur permettre de se séparer dans la phase ACN. Après avoir jeté l'hexane, on extrait les résidus restants avec de l'hexane, et on enlève le reste de l'ACN par évaporation rotative. Dans le cas du foie, les résidus sont extraits au moyen d'une solution de MeOH et de MeOH:eau (1:1, v/v), filtrés puis concentrés afin d'en extraire le MeOH. Finalement, les résidus sont dilués dans une solution isopropanol:eau. Dans le cas des trois matrices, on extrait les impuretés par précipitation au $Ca(OH)_2$. On procède ensuite à l'oxydation des résidus, ce qui produit les acides GP, OH-GP et GL. Suite à l'extraction de l'isopropanol et au nettoyage dans une colonne de C_{18} Mega Bond et dans une colonne d'échange ionique au NH_2, on procède à la dérivatisation des résidus dans une solution de MeOH acidifiée. Suite à la purification dans une colonne de gel de silice et dans une colonne d'extraction en phase solide (EPS) au phényl, on procède à l'extraction des résidus avec le dichlorométhane (DCM), on les filtre, on les concentre jusqu'à siccité, puis on y ajoute de l'acétone afin d'obtenir le volume requis. Les résidus sont ensuite analysés par CPG/SM avec détection ionique sélective (rapports m/z : DMP 182, 162; OH-DMP 175, 143; DML 160, 99) et exprimés en tant qu'équivalents du composé d'origine au moyen de facteurs de conversion de la masse moléculaire. La LQ déclarée pour la tépraloxydime, le 5-OH-DP et le DL se chiffre dans les trois cas à 0,01 ppm dans le lait et à 0,05 ppm dans le foie. À des fins de validation de la méthode, les chercheurs ont fortifié des échantillons témoins de foie avec la tépraloxydime, le 5-OH-DP et le DL à des concentrations de 0,05 et de 5,0 ppm. Ils ont aussi fortifié des échantillons témoins de lait et de crème avec chacune des substances à analyser à des concentrations de 0,01 et de 0,1 ppm. Les taux de récupération de tépraloxydime dans chaque matrice se situaient entre 70 et 120 %, sauf dans le cas de deux échantillons de lait fortifiés à 0,01 ppm (68 %) et à 0,1 ppm (134 %). Les taux de récupération de 5-OH-DP et de DL dans le foie, le lait et la crème étaient généralement inférieurs à 70 %. On a obtenu des taux de récupération de 5-OH-DP et de DL dans le foie tout juste adéquats à une concentration de dopage de 0,05 ppm. Les taux de récupération obtenus au cours de la période de mise au point de la méthode reflètent un rendement semblable en ce qui a trait à ces substances à analyser. Le demandeur a indiqué que la faiblesse des taux de récupération se devait sans doute à des pertes au cours des processus de dérivatisation et de nettoyage, ce dernier étant particulièrement long. On a proposé la méthode n° 389/0 comme méthode de vérification réglementaire pour les animaux. La VLI soumise pour les méthodes n° 389/0 (lait) et n° 975/1 (rein) a démontré la reproductibilité de la méthode de vérification réglementaire.

La **méthode n° 780** est une méthode fondée sur une fraction commune qui s'utilise sur la volaille; elle est semblable à la méthode n° 975/1. La tépraloxydime et ses métabolites apparentés, le 5-OH-DP, les métabolites 5-OH semblables et les métabolites de type DL sont transformés par oxydation en trois fractions communes (les acides GP, OH-GP et GL) qui sont ensuite méthylées et quantifiées en tant que DMP, OH-DMP et DML. D'après cette méthode, les résidus de tépraloxydime dans les tissus et les œufs de volaille sont extraits à l'aide d'eau distillée et de MeOH. On utilise le $Ca(OH)_2$ pour précipiter les

impuretés, puis on retire le MeOH. On dilue la solution restante avec de l'isopropanol et de l'eau. Les résidus sont ensuite oxydés au moyen d'H_2O_2 alcalin sous reflux afin de transformer les résidus de tépraloxydime en acides GP, OH-GP et GL. Les résidus sont ensuite concentrés jusqu'à siccité, puis redissous dans le MeOH, méthylés dans une solution acidifiée de MeOH afin d'obtenir du DMP, de l'OH-DMP et du DML. On nettoie la solution dans une colonne de gel de silice et une colonne EPS au C_{18}, puis les résidus sont analysés par CPG/SM avec détection ionique sélective (m/z de 182 pour le DMP, de 175 pour le l'OH-DMP et de 99 pour le DML) et exprimés en tant qu'équivalents du composé d'origine en utilisant des facteurs de conversion de la masse moléculaire. La LQ de la méthode était de 0,05 ppm pour chacune des substances à analyser, pour un total de 0,15 ppm pour le DMP, l'OH-DMP et le DML. Des échantillons d'œufs, de muscles, de foie, de gras et de peau que l'on avait fortifiés avec la tépraloxydime, le 5-OH-DP et le DL à des concentrations variant de 0,05 à 5,0 ppm ont présenté des taux de récupération qui se situaient entre 70 et 126 % dans le cas des trois substances à analyser (un seul des échantillons de foie fortifié avec le 5-OH-DP a présenté un taux de récupération hors de la fourchette acceptable de 70 à 120 %).

La **méthode n° 975/1** a été mise au point pour les tissus bovins (sauf le foie) et est essentiellement la même que la méthode n° 780, avec quelques différences mineures relatives au nettoyage final. La LQ déclarée était de 0,15 ppm (0,05 ppm pour chaque substance à analyser). Pour fins de validation de la méthode, on a fortifié des échantillons témoins de muscle, de rein et de gras avec la tépraloxydime, le 5-OH-DP et le DL à 0,05 et 0,5 ppm chacun. Les taux de récupération de tépraloxydime variaient entre 70 et 102 % dans chacune des matrices. Les taux de récupération de 5-OH-DP étaient faibles dans chaque matrice, exception faite du gras fortifié à 0,05 ppm (récupération de 80 à 85 %). Le muscle fortifié à 0,05 ppm a présenté des taux de récupération se situant entre 54 et 68 %. Les taux moyens de récupération du DL variaient entre 62 et 68 % pour chaque matrice, sauf dans le cas des échantillons de rein fortifiés à 0,05 ppm (57 à 89 %; $\bar{x} = 71 \pm 13$ %).

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique intégré

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion — Tépraloxydime et 5-OH-tépraloxydime

Dans des études de pharmacocinétique et de métabolisme chez les rats mâles et femelles, la tépraloxydime était facilement et presque totalement absorbée après administration par voies orale et intraveineuse (IV). Les concentrations dans le plasma ont atteint leur pic de 0,5 à 2 h après le dosage. La demie-vie de la tépraloxydime radiologiquement marquée était de 4 à 10 h dans le plasma. L'excrétion s'est fait rapidement, principalement par l'urine (de 65 à 80 %), tandis que les excréments ne contenaient que de 16 à 25 % de la dose administrée (DA). La récupération totale était de 94 et 101 % en 48 heures. L'excrétion dans la bile était de deux à trois fois plus élevée que dans les excréments, ce qui semblait indiquer l'existence d'un processus de recirculation entérohépatique. On n'a

observé aucune accumulation de radioactivité dans aucun tissu, 120 h après le dosage. La biotransformation de la tépraloxydime dans les rats a donné lieu à un grand nombre de métabolites dans l'urine, les excréments et la bile. La principale voie métabolique était l'oxydation du cycle pyrane et sa transformation en lactone par le biais d'un métabolite de type hydroxy, de même que le clivage du groupe oxime éther pour produire de l'imine et de l'oxazole. Lorsqu'on approchait du point de T_{max} plasmatique (1 h postdose), le composé d'origine était le produit le plus abondant dans le plasma, le foie et les reins. De plus, le composé d'origine constituait de 16 à 34 % des résidus dans l'urine, de 1 à 2 % des résidus dans les excréments et de 8 à 11 % des résidus dans la bile. Les résultats indiquent que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la tépraloxydime sont des processus indépendants de la dose, de la voie d'administration et du sexe.

Le métabolisme de la 5-OH-tépraloxydime chez les rats Wistar, mâles et femelles, a indiqué que l'absorption était à la fois rapide et pratiquement totale. La radioactivité était distribuée dans tous les tissus et les organes du corps, mais 120 heures après l'administration, la radioactivité dans les tissus était inférieure à 1 ppm, ce qui signifie que l'accumulation dans les tissus était faible. L'excrétion du produit radioactif administré par voies orale ou IV s'est faite rapidement, principalement par l'urine, qui contenait de 66 – 82 % de la DA, tandis que l'excrétion de la radioactivité dans les excréments représentait de 18 – 29 % de la DA. L'excrétion dans la bile représentait environ 20 – 26 % de la DA. Les chercheurs n'ont décelé aucune radioactivité dans l'air exhalé. La récupération totale de la radioactivité était de l'ordre de 93,3 – 100 % en moins de 48 heures. La cinétique de la clairance plasmatique a permis de repérer des pics de concentration dans le sang total et le plasma à 0,5 – 2,0 h peu importe la DA. Les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la 5-OH-tépraloxydime n'ont présenté aucune différence biologique pertinente associée au sexe ou à la dose. Cette étude n'a pas porté sur l'identification des métabolites. Les renseignements étaient disponibles dans une autre étude, mais le demandeur n'a pas soumis le rapport à l'ARLA pour fins d'évaluation.

Toxicité aiguë — Tépraloxydime technique

La toxicité aiguë de la tépraloxydime technique, pure à environ 95 %, est faible pour les rats, que l'administration se fasse par voie orale, cutanée ou respiratoire (dose orale létale à 50 % [DL_{50}] > 2000 mg/kg du poids corporel [p.c.]; DL_{50} cutanée > 2000 mg/kg p.c.; concentration létale pour 50 % des organismes de l'essai [CL_{50}] respiratoire > 5 mg/L). La MAQT n'était pas irritante pour les yeux ou la peau des lapins, ou ne l'était que très peu. Les essais de sensibilisation cutanée effectués sur des cobayes selon le test de maximisation ont révélé que la tépraloxydime n'est pas un sensibilisateur cutané.

Il existe des données sur la toxicité orale aiguë de la 5-OH-tépraloxydime. L'étude de toxicité orale chez les rats a révélé que le métabolite végétal possède une faible toxicité orale aiguë.

Toxicité aiguë — Herbicide Equinox EC
L'herbicide Equinox EC, qui contient 20,5 % de tépraloxydime, a une faible toxicité aiguë pour les rats, que l'administration se fasse par voie orale, cutanée ou respiratoire (DL_{50} orale > 2 g/kg p.c.; DL_{50} cutanée > 4 g/kg p.c.; CL_{50} > 5 mg/L). La formulation s'est avérée modérément irritante pour les yeux et la peau des lapins. Les essais de sensibilisation cutanée sur des cobayes, selon le test de Buehler, ont montré que la formulation n'est pas un sensibilisateur cutané. En raison des données sur la toxicité aiguë, l'avertissement « **ATTENTION – IRRITANT OCULAIRE ET CUTANÉ** » devrait figurer sur l'étiquette du produit.

Toxicité aiguë — Adjuvant Dash HC
L'adjuvant Dash HC a une faible toxicité aiguë pour les rats, que l'administration se fasse par voie orale, cutanée ou respiratoire (DL_{50} orale et cutanée > 2 g/kg p.c.; CL_{50} > 5 mg/L). L'adjuvant s'est avéré modérément irritant pour les yeux et la peau des lapins. Les essais de sensibilisation cutanée sur des cobayes, selon le test de maximisation, ont montré que la tépraloxydime n'est pas un sensibilisateur cutané. En raison des données sur la toxicité aiguë, l'avertissement « **ATTENTION – IRRITANT OCULAIRE ET CUTANÉ** » devrait figurer sur l'étiquette du produit.

Toxicité aiguë — Herbicide Equinox EC + adjuvant Dash HC
Dans les faits, l'herbicide Equinox EC doit être mélangé à l'adjuvant Dash HC pour être utilisé. Le demandeur a soumis des données sur la toxicité aiguë d'un mélange d'herbicide et d'adjuvant (rapport 1:4); selon ces données, le mélange herbicide-adjuvant a une faible toxicité aiguë pour les rats, que l'administration se fasse par voie orale, cutanée ou respiratoire (DL_{50} orale > 5 g/kg p.c.; DL_{50} cutanée > 4 g/kg p.c.; CL_{50} > 5 mg/L). Le mélange s'est avéré modérément irritant pour les yeux et la peau des lapins. Les essais de sensibilisation cutanée sur des cobayes, selon le test de Buehler, ont montré que la formulation n'est pas un sensibilisateur cutané.

Toxicité à court terme — Tépraloxydime technique et 5-OH-tépraloxydime
Il existe des données sur la toxicité à court terme de la tépraloxydime chez la souris (études de toxicité alimentaire de 28 et de 90 jours), le rat (études de toxicité alimentaire de 28 et de 90 jours et étude de toxicité cutanée de 28 jours) et le chien (études de toxicité alimentaire de 30, 90 et 365 jours).

Des études sur la toxicité à court terme chez la souris après l'administration de tépraloxydime par voie alimentaire ont indiqué que le principal organe ciblé était le foie (foyers de cellules altérées, hypertrophie centrolobulaire). Les doses élevées ont eu des effets nocifs conséquents sur la consommation d'aliments, le poids corporel et le gain de poids corporel. On a observé d'autres effets liés au traitement à des doses élevées; bien qu'ils n'étaient pas très cohérents d'une étude à l'autre, ces effets comprenaient une augmentation des taux sériques de bilirubine, un léger changement adipeux au niveau des cellules tubulaires proximales et/ou la vacuolisation myocardique. Les études de 28 et de 90 jours ont permis d'établir les doses sans effet nocif observé (DSENO) suivantes : mâles = 506, femelles = 664 et mâles = 310, femelles = 424 mg/kg p.c./j, respectivement.

Les études sur la toxicité à court terme de la tépraloxydime chez le rat suite à l'administration par voie alimentaire ont indiqué que les organes ciblés étaient le foie (hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques et foyers de cellules altérées) et possiblement les reins (néphrose à dépôts hyalins). Il se peut que l'augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine soit liée à une pathologie rénale. Les DSENO étaient les suivantes : mâles = 46, femelles = 49 mg/kg p.c./j dans l'étude de 28 jours et mâles = 22, femelles = 26 mg/kg p.c./j dans l'étude de 90 jours.

L'administration cutanée répétée de tépraloxydime pendant 28 jours n'a pas entraîné de signes de toxicité systémique chez le rat, et n'a pas non plus induit de réactions localisées. La DSENO de toxicité cutanée à court terme chez le rat était de 1000 mg/kg p.c./j.

Des études de toxicité à court terme (quatre semaines, 90 jours et un an) chez le chien suite à l'administration alimentaire de tépraloxydime ont révélé que des niveaux élevés entraînaient une toxicité systémique générale de même qu'une pathologie du foie et d'autres organes, dont la rate, la thyroïde, la vessie urinaire, les testicules et les épididymes. Il se peut que les effets sur plusieurs paramètres relatifs à l'hématologie et à la chimie clinique soient causés par l'affaiblissement de l'état nutritionnel ou du métabolisme des lipides, des protéines et des glucides. En raison de la taille réduite du groupe (2/sexe) et des valeurs grandement variables de bon nombre des paramètres examinés, les résultats de l'étude de quatre semaines n'étaient pas concluants et les chercheurs n'ont pu établir ni la DSENO ni la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO). Dans l'étude de 90 jours, ils ont pu déterminer la DSENO et la DMENO à 10 000 (mâles = 358, femelles = 325 mg/kg p.c./j) et à 2000 ppm (mâles = 68, femelles = 63 mg/kg p.c./j), respectivement. En ce qui concerne les études d'un an, la DSENO et la DMENO étaient de 2000 (mâles = 56,0; femelles = 60,6 mg/kg p.c./j) et de 400 ppm (mâles = 11,5; femelles = 12,5 mg/kg p.c./j), respectivement.

Toxicité et oncogénicité à long terme — Tépraloxydime technique

Le demandeur a réalisé des études sur la toxicité alimentaire ou l'oncogénicité à long terme de la tépraloxydime chez la souris (étude de 18 mois) et le rat (étude de 24 mois). L'étude sur la souris, qui devait évaluer le potentiel oncogène de la tépraloxydime, a permis d'établir une DSENO de toxicité systémique chez les souris mâles de 37 mg/kg p.c./j, mais n'a pas pu en établir une chez les souris femelles en raison des effets nocifs de la plus faible dose (52 mg/kg p.c./j) sur le poids corporel. Les chercheurs ont observé un nombre plus élevé de masses palpables dans la région abdominale chez les femelles exposées à des doses importantes (28 masses contre 17 dans le groupe témoin). L'incidence de tumeurs des cellules hépatiques a augmenté chez les souris exposées à une dose élevée (3 adénomes contre 0 dans le groupe témoin mâle; 3 adénomes et 3 carcinomes contre 0 dans le groupe témoin femelle). L'incidence de tumeurs du foie parmi les femelles exposées à des doses élevées dépassait les niveaux témoins historiques (0-1/50, selon 10 études). La dose élevée testée dépassait la dose maximale tolérée (DMT). À partir des résultats, l'ARLA a conclu que la tépraloxydime cause des tumeurs du foie chez les souris femelles. Toutefois, la dose extrêmement élevée qui a entraîné la

formation de tumeurs du foie chez les souris femelles n'est pas pertinente du point de vue biologique dans le cadre d'une évaluation du risque de cancérogénicité chez l'être humain.

Chez le rat, les DSENO établies étaient les suivantes : mâles = 5, femelles = 38 mg/kg p.c./j. L'incidence de tumeurs du foie était plus élevée parmi les sujets mâles (étude chronique) et femelles (étude d'oncogénicité) exposés à une dose élevée. L'incidence de tumeurs de la médullosurrénale était plus élevée parmi les rats exposés à une dose élevée. Lorsque les chercheurs ont combiné les incidences de tumeurs recensées dans les deux études, et qu'ils ont comparé les valeurs obtenues aux valeurs historiques de référence, ils ont constaté que l'incidence de tumeurs du foie était plus élevée parmi les rats mâles et femelles exposés à des doses élevées et parmi les mâles exposés à des doses moyennes, mais qu'elle correspondait à la plage des valeurs historiques de référence. En ce qui concerne les tumeurs de la médullosurrénale, il n'y avait pas de preuves solides d'une incidence plus élevée parmi les rats exposés à la tépraloxydime que dans la population témoin. Néanmoins, l'incidence de tumeurs de la médullosurrénale relevée dans ces deux études était anormalement élevée par rapport aux valeurs historiques de référence. On en a conclu que les preuves n'étaient pas suffisantes pour affirmer que la substance d'essai cause la formation de tumeurs chez les rats mâles et femelles.

Il existe plusieurs études mécanistes non conformes aux lignes directrices mais conçues pour examiner la relation entre l'exposition à la tépraloxydime et l'incidence de tumeurs du foie chez les rats. Dans ces études, on exposait les rats à la tépraloxydime par l'alimentation pendant des périodes allant jusqu'à 13 semaines. Leurs foies étaient examinés des points de vue biochimique, immunologique et histopathologique. Les rapports de ces études manquaient de détails, les études n'avaient pas eu recours à des groupes témoins adéquats et les résultats présentaient une grande variabilité. Toutefois, les résultats de ces études supplémentaires indiquaient que la tépraloxydime n'avait pas entraîné la formation de lésions prénéoplasiques dans le foie, mais que, tout comme le phénobarbital, elle avait contribué au développement des lésions. On rapportait des signes d'activité accrue et de synthèse accélérée d'ADN dans des cellules hépatiques de rats exposés à la tépraloxydime. De plus, une des études était conçue pour comparer les taux sériques de bilirubine et de créatinine au moyen d'une méthode colorimétrique standard et d'une méthode enzymatique. Cette étude visait à fournir des preuves que l'augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine dans les études sur les rats n'était pas due à l'exposition à la tépraloxydime, mais plutôt à la faiblesse inhérente de la méthode colorimétrique utilisée dans ces études. En raison du manque de données historiques de référence dans ces études, l'ARLA ne peut accepter les données obtenues au moyen de la méthode enzymatique (créatinine et bilirubine) et de la CLHP (bilirubine).

Les études mécanistes ont démontré que la tépraloxydime n'initiait pas le développement de lésions prénéoplasiques dans le foie du rat. Toutefois, à des doses élevées, il se peut que la tépraloxydime encourage le développement de ces lésions, qui sont causées par un cancérogène hépatique.

Génotoxicité — Tépraloxydime technique et 5-OH-tépraloxydime
Les chercheurs ont a évalué le potentiel mutagène de la tépraloxydime et de la 5-OH-tépraloxydime dans toute une gamme d'essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génique, les aberrations chromosomiques et les dommages et réparations à l'ADN au sein de systèmes microbiens et mammifères. Dans la plupart des cas, les résultats se sont avérés négatifs. Les chercheurs ont obtenu les seuls résultats légèrement positifs dans un essai *in vitro* sur la synthèse d'ADN non programmée dans des cellules hépatiques primaires du rat, lorsqu'ils ont examiné les valeurs en tant que pourcentages de cellules en état de réparation. Lorsque les chercheurs ont répété l'essai sur la synthèse d'ADN non programmée avec la 5-OH-tépraloxydime administrée par voie orale à des rats mâles, c.-à-d. dans le cadre d'un essai *in vivo*, ils n'ont observé aucune augmentation du taux de synthèse d'ADN non programmée dans les cellules de moelle osseuse. Il est peu probable que les résultats légèrement positifs observés dans l'essai *in vitro* sur la synthèse d'ADN non programmée soient pertinents du point de vue toxicologique, d'autant plus que l'essai *in vivo* sur la synthèse d'ADN non programmée a présenté des résultats négatifs.

Toxicité sur le plan de la reproduction et tératogénicité — Tépraloxydime technique et 5-OH-tépraloxydime
Les données disponibles sur la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat indiquent que la tépraloxydime n'affecte pas le rendement reproducteur ou d'autres paramètres reproductifs. À une dose toxique pour la mère (effet sur le p.c.), la tépraloxydime a causé des retards dans le développement des nouveau-nés. On a établi la DSENO et la DMENO pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement à 500 ppm (mâles = 50,9, femelles = 54,7 mg/kg p.c./j) et à 2500 ppm (mâles = 253, femelles = 274 mg/kg p.c./j), respectivement.

Les chercheurs ont évalué le potentiel tératogène de la tépraloxydime chez le rat et le lapin. Chez le rat (deux études apparentées), la DMENO et la DSENO en ce qui a trait à la toxicité maternelle étaient de 360 et 120 mg/kg p.c./j, respectivement, d'après les effets de la tépraloxydime sur la consommation alimentaire et le poids corporel. À des doses ≥ 120 mg/kg p.c./j, les chercheurs ont observé des signes de fœtotoxicité (poids fœtal légèrement inférieur à la normale, retard dans le développement du squelette et hausse statistiquement significative de l'incidence d'urétérohydrose). Ainsi, une dose non toxique pour la mère s'est avérée toxique pour les nouveau-nés, ce qui signifie que ces derniers sont plus sensibles à la toxicité de la tépraloxydime. La DMENO et la DSENO pour la fœtotoxicité étaient de 120 et de 40 mg/kg p.c/j, respectivement. À une dose de 360 mg/kg p.c./j, trois fœtus venant de deux portées souffraient de dilatation des deux ventricules, et deux fœtus venant de deux portées avaient des queues filiformes, c.-à-d. qu'ils étaient nés sans vertèbres caudales et sacrées. Ces résultats étant rares chez les rats et ne s'étant pas présentés dans les groupes témoins expérimentaux et historiques, on a considéré ces malformations comme étant liées au traitement. À partir de ces résultats, les chercheurs ont fixé la DMENO et la DSENO pour la tératogénicité à 360 et 120 mg/kg p.c./j, respectivement.

Les données sur les lapins n'ont pas démontré de signes de tératogénicité ou de toxicité sur le plan du développement à des doses toxiques pour la mère. En fonction des effets sur le poids corporel, les chercheurs ont établi la DMENO et la DSENO de toxicité pour la mère de 180 et de 60 mg/kg p.c./j, respectivement. La DSENO pour la toxicité sur le plan du développement était de 180 mg/kg p.c./j, la dose la plus élevée testée.

Les chercheurs ont également évalué le potentiel tératogène de la 5-OH-tépraloxydime chez le rat. Les données n'ont pas démontré d'effets tératogènes ou toxiques sur le plan du développement à des doses toxiques pour la mère. D'après les effets sur le poids corporel, les chercheurs ont établi la DMENO et la DSENO pour la toxicité maternelle à 360 et 120 mg/kg p.c./j, respectivement. La DSENO pour la toxicité sur le plan du développement était de 360 mg/kg p.c./j, la dose la plus élevée testée.

Neurotoxicité — Tépraloxydime technique
Les essais sur la neurotoxicité aiguë et la neurotoxicité à court terme (90 jours) sur les rats n'ont pas fourni de preuves définitives quant au potentiel neurotoxique de la tépraloxydime. Les doses les plus élevées testées étaient de 2000 mg/kg p.c./j (étude de neurotoxicité aiguë) et de 428 mg/kg p.c./j (étude de neurotoxicité de 90 jours).

Valeurs particulières de référence toxicologique
D'après les données disponibles, rien ne semble indiquer que la tépraloxydime soit une substance toxique pour l'appareil endocrinien ou le système immunitaire.

Base de données sur la toxicité de la tépraloxydime
L'ARLA considère que la base de données sur la toxicité de la tépraloxydime est complète et suffisante.

3.2 Détermination de la dose journalière acceptable (DJA)

L'Agence à considéré les résultats suivants lors du choix de la DSENO la plus appropriée pour la détermination de la DJA. Des études de toxicité à court et à long terme sur la souris, le rat et le chien ont démontré que les femelles sont légèrement moins sensibles que les mâles à la toxicité de la tépraloxydime. Bien que l'étude de 18 mois sur l'oncogénicité chez la souris n'ait pas permis d'établir de DSENO pour les femelles, on estime que cette dernière doit être légèrement supérieure à 37 mg/kg p.c./j, soit la valeur établie pour les mâles.

Lorsqu'on compare les DSENO établies dans le cadre d'essais semblables de 90 jours sur la toxicité alimentaire de la tépraloxydime chez la souris, le rat et le chien, il semble que le rat soit l'espèce la plus sensible. La plus faible DSENO pour la toxicité à court terme provient de l'étude sur les rats (mâles = 22, femelles = 26; étude sur les souris : mâles = 310, femelles = 424; étude sur les chiens : mâles = 63, femelles = 68).

Les chercheurs ont déterminé une DSENO de 5 mg/kg p.c./j chez les rats mâles dans l'étude de deux ans sur l'oncogénicité de la tépraloxydime en se fondant sur la diminution de la consommation alimentaire, du poids corporel et sur la pathologie du foie. En utilisant cette DSENO, un facteur d'incertitude (FI) standard de 100× et un facteur de sécurité (FS) de 3× pour tenir compte de la plus grande sensibilité des nouveau-nés observée dans l'étude sur la tératologie chez le rat (poids corporel des petits inférieur à la normale, retard du développement et urétérohydrose, à une dose non toxique pour la mère), les chercheurs ont établi une DJA de 0,02 mg/kg p.c.

Cette DJA permet d'établir les marges de sécurité (MS) suivantes :

- malformation (dilatation du ventricule cardiaque et queue filiforme) chez les fœtus de rat, DSENO de 120 mg/kg p.c./j pour cette valeur de référence : MS = 6000
- toxicité sur le plan du développement chez le rat (poids corporel réduit des nouveau-nés et urétérohydrose à une dose non toxique pour la mère), DSENO de 40 mg/kg p.c./j pour cette valeur de référence : MS = 2000

3.3 Dose aiguë de référence (DARf)

La tépraloxydime technique possède une faible toxicité aiguë; par conséquent, aucune DARf n'est requise pour la population générale.

En raison des préoccupations d'ordre tératogène découlant de l'étude sur la tératologie chez le rat, l'Agence a établi une DARf de 0,13 mg/kg p.c. pour les femmes en âge de procréer (13 à 50 ans), en se fondant sur la DSENO pour la toxicité sur le plan du développement (40 mg/kg p.c./j), sur un FI standard de 100× et sur un FS de 3× pour tenir compte de la toxicité pour la progéniture à une dose non toxique pour la mère.

3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

Les producteurs agricoles, les spécialistes de la lutte antiparasitaire et les travailleurs de retour au champ sont tous susceptibles d'être exposés à court et à moyen termes à l'herbicide Equinox EC par les voies cutanée et respiratoire. Dans le cas de l'exposition professionnelle à court et à moyen termes par voies cutanée et respiratoire, les chercheurs ont choisi une DSENO de 40 mg/kg p.c/j provenant de l'étude de tératologie chez le rat puisque l'on avait observé des signes de toxicité chez les petits, soit un p.c. inférieur à la normale et un retard de développement du squelette, à des doses non toxiques pour la mère. On ajoute un FS de 3× pour tenir compte de la plus grande sensibilité des nouveau-nés. La marge d'exposition (ME) ciblée est de 300.

Puisqu'on a choisi pour l'évaluation du risque d'exposition cutanée à la tépraloxydime une valeur de référence pertinente provenant d'une étude de toxicité par voie orale, il était nécessaire d'obtenir une estimation du taux d'absorption cutanée. Par défaut, les chercheurs ont utilisé un taux d'absorption cutanée de 100 % dans l'évaluation du risque, puisqu'ils ne pouvaient obtenir la valeur quantitative de l'absorption cutanée à partir de l'étude soumise sur la pénétration cutanée. L'étude sur la pénétration cutanée présentait plusieurs limites et ses résultats se sont avérés incohérents. On a exposé une surface cutanée de 10 cm^2 chez neuf groupes (quatre animaux par groupe) de rats Wistar à des doses nominales de 0,005, de 0,05 et de 0,5 mg/cm^2 de 14C-BAS 620 H (un isomère de la tépraloxydime) mélangées à 100 μL de solution de Solvesso 200, et on a surveillé les effets de l'exposition pendant une période de 72 heures. À la fin de la période d'exposition de 8 h, on a lavé la peau après avoir enlevé les pansements protecteurs, et on a sacrifié les groupes à 8, 24 et 72 h. Le pourcentage de la dose administrée que l'on récupérait avec les pansements protecteurs (16 à 92 %) variait grandement entre les groupes. On ne considère pas que la quantité récupérée dans les pansements est disponible pour l'absorption. Il a donc fallu recalculer les taux d'absorption cutanée à partir des doses disponibles, et on a obtenu les taux de récupération les plus élevés dans les groupes de 8 h, toutes doses confondues (73 à 110 %). Ce taux élevé au sein des groupes de 8 h ne se devait pas à un pic d'absorption après 8 heures, puisque la quantité récupérée au site d'application a diminué au cours des périodes de 24 et de 72 heures, ce qui correspondait aux concentrations accrues de radioactivité dans l'urine et les excréments. De plus, les doses utilisées dans l'étude ne correspondaient pas aux doses d'exposition attendues sur le terrain. En raison de l'ensemble des limites de l'étude, il n'a pas été possible d'établir une valeur d'absorption cutanée, et l'étude a été rejetée.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation du risque et de l'exposition professionnelle

3.5.1.1 Évaluation du risque et de l'exposition des personnes manipulant le produit

Le demandeur propose d'utiliser l'herbicide Equinox EC, une formulation de concentré émulsifiable de tépraloxydime (200 g m.a./L), comme herbicide de postlevée sur les cultures de lentilles, de pois secs et de lin dans l'Ouest du Canada. L'Equinox EC doit être utilisé conjointement à l'adjuvant Dash HC. La dose d'application maximale est de 50 g m.a./ha. Le demandeur propose d'épandre l'herbicide au sol au moyen de rampes d'aspersion terrestre standard. Les producteurs agricoles et les spécialistes de la lutte antiparasitaire se chargeraient de mélanger le produit, d'en charger les rampes d'aspersion puis de l'épandre dans les cultures concernées. Au Canada, la taille moyenne d'une exploitation agricole pour ces cultures est de 70 à 120 ha. En général, un producteur agricole peut traiter 100 ha par jour de cultures céréalières au moyen d'une rampe d'aspersion, tandis qu'un spécialiste de la lutte antiparasitaire peut traiter jusqu'à 300 ha par jour. L'épandage de l'herbicide Equinox EC n'aurait lieu qu'une seule fois par année, tôt dans la saison de croissance, ce qui signifie que l'exposition des producteurs agricoles

serait normalement d'une durée d'un à cinq jours (court terme) et que l'exposition des spécialistes de la lutte antiparasitaire serait intermittente à court et à moyen termes.

Les opérateurs (préposés au mélange, au chargement et à la pulvérisation) sont tous susceptibles d'être exposés à l'herbicide Equinox EC au cours de l'application du produit dans les cultures de lin, de lentilles et de pois secs. Les données sur les unités d'exposition cutanée et respiratoire de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) ont fourni une base adéquate pour estimer l'exposition des opérateurs. La version 1.1 de la PHED est une compilation de données génériques de dosimétrie passive applicables aux travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent des pesticides. Elle s'accompagne d'un logiciel qui facilite le calcul d'estimations de l'exposition pour des scénarios précis. À quelques exceptions près, les estimations de la PHED sont conformes aux critères de qualité, spécificité et volume en matière de données établies par le Groupe de travail technique (GTT) de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) sur les pesticides.

On a sélectionné, pour chaque scénario d'utilisation de l'herbicide Equinox EC, des sous-ensembles appropriés de données des niveaux A et B à partir de la mesure d'ajustement optimal de la distribution des données et des dossiers du PHED sur le mélange d'un produit liquide et le chargement en système ouvert et sur la pulvérisation au moyen d'une rampe d'aspersion terrestre à cabine ouverte. Dans le scénario qui a permis de générer les données contenues dans les dossiers sélectionnés, le matériel de protection consistait en une seule couche de vêtements et une paire de gants, sauf dans le cas des opérateurs de rampes d'aspersion pour qui l'exposition a été estimée sans le port de gants. On a normalisé toutes les données sur la base de kg de m.a. manipulée.

On a calculé les estimations d'exposition systémique totale en mg/kg de poids corporel par jour en combinant les estimations d'exposition cutanée et respiratoire totale pour les producteurs agricoles et pour les spécialistes de la lutte antiparasitaire, en supposant qu'ils traitaient une superficie de 100 ha et de 300 ha par jour, respectivement, à la dose maximale d'application de 50 g m.a./ha. On estime que la DSENO de 40 mg/kg p.c./j, établie dans le cadre de l'étude de toxicité par voie orale sur le développement du rat, était la plus appropriée pour un scénario d'exposition de court à moyen termes à l'herbicide Equinox EC. On a donc utilisé cette valeur pour déterminer les marges d'exposition (ME). Étant donnée la sensibilité des nouveau-nés notée dans l'étude sur le développement du rat, les chercheurs ont décidé que la ME cible de 300 représente un risque acceptable provenant de l'exposition à la tépraloxydime. Toutes les ME sont supérieures à 300 et sont donc considérées comme acceptables. On recommande donc le port de lunettes de sécurité et de gants pendant le mélange et le chargement pour réduire les effets nocifs de l'irritation oculaire et cutanée aiguë. Les résultats figurent au tableau 3.5.1.1.1.

Tableau 3.5.1.1.1 Estimations d'exposition et évaluation du risque pour les préposés au mélange, au chargement et à la pulvérisation de l'herbicide Equinox EC

Scénario	Exposition systémique [1] (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[2]
Producteurs agricoles	0,00618	6470
Spécialistes de la lutte antiparasitaire	0,01855	2160

[1] Exposition systémique (mg/kg p.c./j) = unité d'exposition de la PHED (cutanée + inhalation) × dose d'application × surface traitée par jour × 1/1000 (mg/µg) ÷ 70 kg p.c.

[2] ME = DSENO (40 mg/kg p.c/j) ÷ exposition systémique

3.5.1.2 Évaluation du risque et de l'exposition après traitement

Les travailleurs qui retournent au champ après le traitement pour évaluer l'efficacité de l'herbicide ou pour se livrer à des activités de dépistage ou d'irrigation sont susceptibles d'être exposés à l'herbicide par voie cutanée. Les producteurs, les travailleurs ou les dépisteurs professionnels passent généralement de deux à trois heures par visite dans le champ, et ce tout au long de la saison de croissance. Il peut arriver que les dépisteurs professionnels visitent plusieurs champs par jour. Les cultures de lentilles et de pois secs ont toutes deux besoin d'irrigation, ce qui n'est pas le cas du lin, qui pousse sur de la terre noire et ne requiert aucune irrigation. Les préposés à l'irrigation sont susceptibles d'être exposés pendant qu'ils utilisent les tuyaux d'arrosage dans le champ après le traitement. Le potentiel d'exposition de ces employés est semblable à celui des dépisteurs professionnels. Les cultures de lentilles et de pois requièrent une certaine quantité de désherbage manuel; toutefois, l'exposition est faible dans le cadre de telles activités. Quant à l'andainage et la récolte, ces activités comportent des risques d'exposition négligeables puisqu'elles sont mécanisées et que le délai d'attente avant la récolte est de 60 jours. D'après le scénario d'exposition après traitement décrit ci-dessus, les travailleurs qui retournent au champ pourraient être exposés à court terme pendant la saison de croissance, pendant une durée pouvant atteindre huit heures par jour. La principale voie d'exposition des travailleurs qui retournent au champ est la voie cutanée, puisque le travail de ces employés les expose aux résidus foliaires. L'exposition par voie respiratoire devrait être négligeable puisque les activités après traitement ont normalement lieu plusieurs jours après la pulvérisation, alors que les résidus sont secs, et que la pression de vapeur de la tépraloxydime est très faible ($2,7 \times 10^{-7}$ hPa à 25 °C).

On calcule les estimations d'exposition des travailleurs qui retournent dans les champs traités en combinant les valeurs de résidus foliaires de faible adhérence (RFFA) pour des cultures spécifiques et les coefficients de transfert (CT) pour des activités particulières basés sur les données de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF), dont le demandeur est membre. On a donc combiné les estimations d'exposition avec la DSENO de

40 mg/kg p.c/j provenant de l'étude de toxicité par voie orale sur le développement du rat afin d'obtenir des marges d'exposition (ME). Toutes les ME se situent au-dessus de la valeur cible de 300 et sont donc acceptables. Les estimations d'exposition et les ME sont présentées au tableau 3.5.1.2.1.

Tableau 3.5.1.2.1 Estimations de l'exposition et du risque pour les travailleurs qui retournent au champ après le traitement à l'herbicide Equinox EC

Culture	Activité de retour au champ	Coefficient de transfert [1] (cm^2/h)	RFFA[2] ($\mu g/cm^2$)	Exposition[3] mg/kg p.c./j	ME = DSENO ÷ EXPOSITION
Lin, lentilles, pois secs	dépistage irrigation	1 500	0,1	0,01714	2 340
Lentilles, pois secs	désherbage manuel	100	0,1	0,00114	35 090

1 CT : Les coefficients de transfert, qui s'expriment en cm^2/h, sont basés sur la surface corporelle d'une personne de 70 kg.

2 RFFA : Par défaut, on estime que 20 % de la dose appliquée se déloge des surfaces traitées le jour-même de l'application.

3 Exposition (en mg/kg p.c./j) = RFFA × CT × durée d'une journée de travail × absorption par voie cutanée ÷ poids corporel. Par défaut, on considère qu'une journée de travail typique dure 8 heures, que l'absorption par voie cutanée est totale (100 %) et que le poids corporel est de 70 kg.

3.5.2 Évaluation du risque et de l'exposition en milieu résidentiel

L'ARLA n'a pas fait d'évaluation de l'exposition en milieu résidentiel puisqu'il ne s'agit pas d'un produit d'usage domestique.

3.5.3 Évaluation du risque et de l'exposition occasionnelle

Dans le scénario proposé d'utilisation agricole, l'Agence a considéré comme négligeable l'exposition occasionnelle durant ou après l'application du produit. L'énoncé suivant visant à réduire l'exposition occasionnelle doit figurer sur l'étiquette : « Appliquer seulement si le risque de dérive vers des zones d'activité humaine comme des maisons, des chalets, des écoles et des aires récréatives est minime. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, de la température, du matériel d'épandage et des paramètres de fonctionnement du pulvérisateur. »

4.0 Résidus

4.1 Sommaire sur les résidus

Nature des résidus dans les végétaux
On a appliqué la tépraloxydime (radiologiquement marquée soit sur le cycle pyrane soit sur le cycle cyclohexène) en traitement de postlevée sur les cultures de soja, 51 jours après les semis, à une dose de 100 à 300 g m.a./ha. Le résidu prédominant était le 5-OH-DP, trouvé dans les graines de soja (16,06 % des résidus radioactifs totaux (RRT), 0,258 ppm) 60 jours après le traitement (JAT). La figure 4.1.1 illustre la voie métabolique proposée pour la tépraloxydime sur ou dans le soja.

On a constaté la même voie métabolique dans les deux études de radioactivité sur le soja. Toutefois, dans le cas où le radiomarqueur était placé sur le cyclohexène, le résidu DD comptait pour 5,88 % des RRT (0,094 ppm), tandis que dans le cas où le radiomarqueur était placé sur le pyrane, le DD représentait 16,0 % des RRT (0.233 ppm). Bien que le Canada n'ait pas examiné ces études, les essais en champ sur le soja examinés par l'EPA ont indiqué que le DD représentait environ 3 – 7 % des résidus combinés de tépraloxydime et de 5-OH-DP. D'après ces résultats, l'EPA a conclu qu'il n'y avait pas lieu d'inclure le DD dans les limites maximales de résidus tolérées dans le soja. Comme le soja appartient au même groupe de cultures (légumineuses) que les lentilles et les pois secs, il est peu probable que le DD soit un métabolite majeur dans ces cultures (les essais en champ faits au Canada n'ont pas porté sur l'analyse de DD dans les lentilles et les pois secs). En outre, au Canada, dans les essais sur le terrain faits sur les lentilles et les pois secs à la dose maximale prescrite par l'étiquette, les concentrations de résidus de tépraloxydime, de 5-OH-DP et de métabolites pouvant se convertir en DMP et OH-DMP étaient sous la LQ. **Pour ces raisons, pour le profil actuel d'emploi de la tépraloxydime, le Canada n'inclura pas le métabolite DD dans le RP pour les lentilles et les pois secs. Cependant, cette décision pourrait faire l'objet d'une réévaluation si une hausse éventuelle de l'utilisation du produit donnait lieu à des concentrations mesurables de résidus dans les lentilles, les pois secs ou tout autre culture du groupe des légumineuses.**

Il n'y avait pas différences majeures entre les profils métaboliques obtenus dans le cadre des deux études de métabolisme de la tépraloxydime dans le soja, que le radiomarqueur soit placé sur le pyrane ou sur le cyclohexène. Par conséquent, les études de métabolisme de la tépraloxydime radiomarquée sur le cyclohexène suffisent pour les autres denrées végétales.

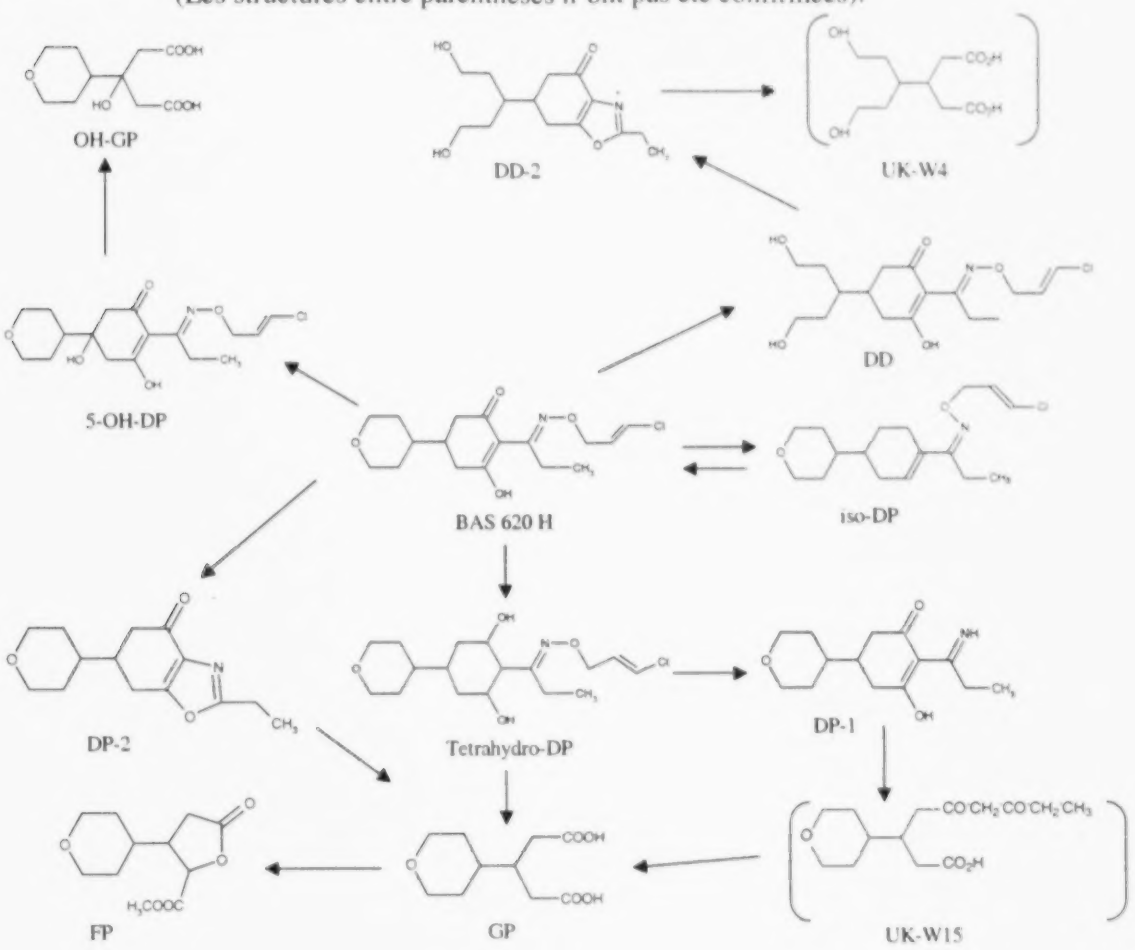
Pour ce qui est de l'étude du métabolisme sur ou dans le canola, les chercheurs ont appliqué la tépraloxydime (marqueur sur le cyclohexène) au stade de croissance de 6 à 8 feuilles, à la dose de 100 – 300 g m.a./ha. Les résultats montrent que la tépraloxydime n'est pas présente dans les graines et que les principaux métabolites étaient le 5-OH-DP, le 5-OH-DP-1 et le GP (12 – 37 % des RRT). Le métabolite DD n'a pas été détecté dans les graines de canola, et s'est avéré un métabolite mineur dans la paille de canola

(3,8 % des RRT; 0,062 ppm). La figure 4.1.2 illustre la voie métabolique proposée pour la tépraloxydime dans ou sur le canola.

L'ARLA n'a pas accepté l'étude de métabolisme de la tépraloxydime dans et sur les betteraves à sucre car une forte proportion des résidus (24,9 – 49,2 % des RRT; 45 – 123 JAT) n'étaient ni identifiés ni caractérisés.

Par conséquent, le métabolisme de la tépraloxydime dans trois cultures différentes n'a pu être démontré et le métabolisme du produit sur et dans le soja et dans le canola s'avère différent autant qualitativement que quantitativement. Néanmoins, le profil métabolique de la tépraloxydime sur et dans le canola peut s'étendre aux cultures du groupe des oléagineux (groupe de cultures 20) et le profil métabolique de la tépraloxydime sur et dans le soja peut s'étendre aux cultures de légumineuses (groupe de cultures 6).

Figure 4.1.1 Voie métabolique proposée pour la tépraloxydime dans ou sur le soja
(Les structures entre parenthèses n'ont pas été confirmées).

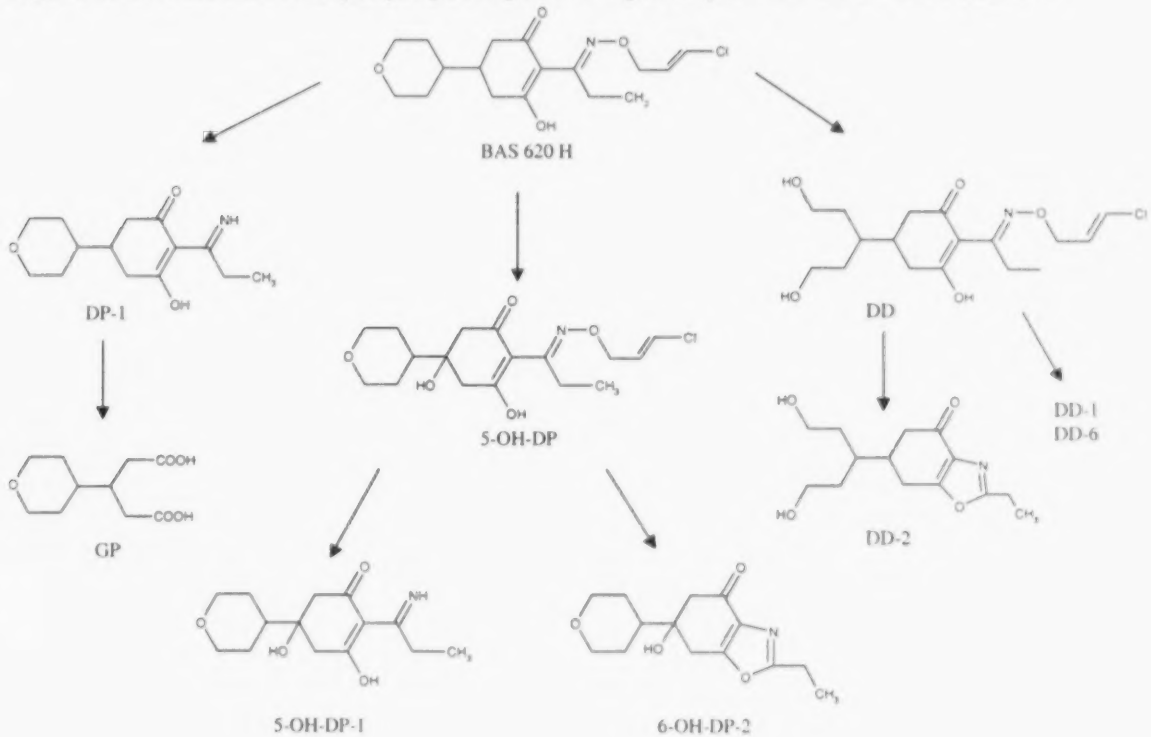


D'après le métabolisme de la tépraloxydime sur et dans le soja et le canola, on a défini le RP comme étant les résidus combinés de la tépraloxydime et des métabolites pouvant se transformer en GP et OH-GP.

Accumulation en milieu confiné dans des cultures d'assolement

Les chercheurs ont appliqué de la tépraloxydime (marqueur radioactif sur les cycles cyclohexène ou pyrane) au sol à la dose de 112 g m.a./ha. Ils ont ensuite semé de la bette à cardes, des radis et du sorgho 40 JAT; de la bette à cardes et des radis 167 JAT; et du blé 187 JAT. Seules les fanes des radis semés 40 JAT contenaient des résidus radioactifs (0,022 – 0,037 ppm) supérieurs à 0,01 ppm. Ils n'ont identifié qu'un seul résidu, le DP-2 (< 0,001 ppm) et ont tenté d'identifier le GP par la présence de son ester méthylique (DMP). Puisque l'étude de métabolisme dans le sol a montré que le composé d'origine n'était présent qu'en proportion de 1,8 – 7,8 % des RRT 30 JAT et qu'aucun métabolite majeur n'a été détecté, on ne s'attend pas à ce que la tépraloxydime et ses métabolites connexes soient disponibles pour absorption par la plante 40 JAT (soit le délai de plantation le plus court testé). Tenant compte de ces résultats, l'ARLA exige un délai d'attente de 40 jours avant de planter toute culture d'assolement.

Figure 4.1.2 Voie métabolique proposée pour la tépraloxydime dans ou sur le canola



Nature des résidus dans les animaux

Tépraloxydime

Les chercheurs ont administré de la tépraloxydime (marqueur radioactif sur les cycles cyclohexène ou pyrane) dans le régime alimentaire de chèvres en lactation, aux doses de 0,33 et 7,43 mg/kg/jour pour la [cyclohexène-4(6)-C^{14}]tépraloxydime et aux doses de 0,47 et 11,1 mg/kg p.c./jour pour la [pyrane-4-C^{14}]tépraloxydime. Dans l'étude sur la tépraloxydime marquée sur le cyclohexène, les résidus prédominants dans les diverses matrices animales, exprimés en % de RRT, étaient la tépraloxydime (30,9 % dans le lait, 9,7 % dans le foie, 30,7 % dans les reins, 61 % dans les muscles et 71,8 % dans le gras), le DL (19,5 % dans le lait, 4,9 % dans le foie, 7,4 % dans les reins, 5,3 % dans les muscles) et le N15 (16,5 % dans le foie seulement). La voie métabolique proposée pour la tépraloxydime dans la chèvre est illustrée à la figure 4.1.3. Aucun des métabolites identifiés n'ont été formés par le clivage du lien qui unit les structures cycliques du pyrane et du cyclohexène. En outre, le profil métabolique observé dans l'étude mettant en jeu la [pyran-4-^{14}C]tépraloxydime était semblable à celui de l'étude avec la [cyclohexène-4(6)-C^{14}]tépraloxydime. Par conséquent, le clivage du lien qui unit les cycles pyrane et cyclohexène n'est pas prouvé et les études de métabolisme avec la [cyclohexène-4(6)-C^{14}]tépraloxydime sont considérées comme étant suffisantes. Les chercheurs ont également administré de la [cyclohexène-4(6)-C^{14}]tépraloxydime dans le régime alimentaire de poules pondeuses, aux doses de 0,7 et 15,4 mg/kg p.c./j. Les résidus prédominants, exprimés en % de RRT, étaient la tépraloxydime (23,4 % dans le blanc d'œuf, 20,6 % dans le foie, 14,8 % dans les muscles, 45,6 % dans le gras, 39,2 % dans la peau), le 2-OH-P-DP (10,3 % dans le blanc d'œuf, 12,0 % dans les muscles), le DL (4,8 % dans le blanc d'œuf, 5,7 % dans la peau), le DP-2 (22,1 % dans le blanc d'œuf, 9,0 % dans le muscle, 15,0 % dans le gras, 17,6 % dans la peau) et le DP-6 (8,9 % dans le blanc d'œuf, 14,6 % dans les muscles, 9,1 % dans le gras, 17,4 % dans la peau). La figure 4.1.4 illustre la voie métabolique proposée pour la tépraloxydime chez la poule.

Figure 4.1.3 Voie métabolique proposée pour la tépraloxydime chez la chèvre
(les flèches pointillées indiquent des conversions non enzymatiques)

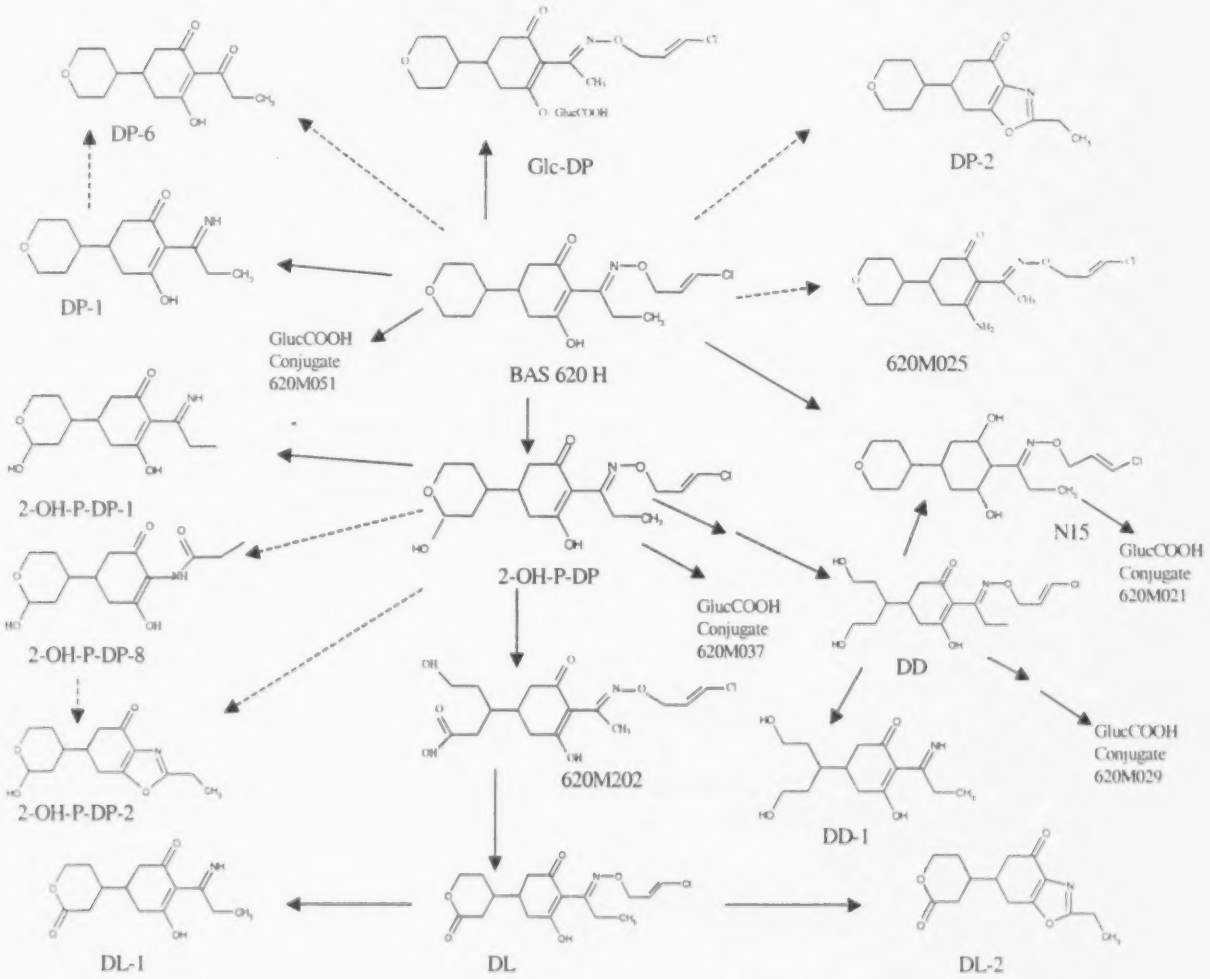
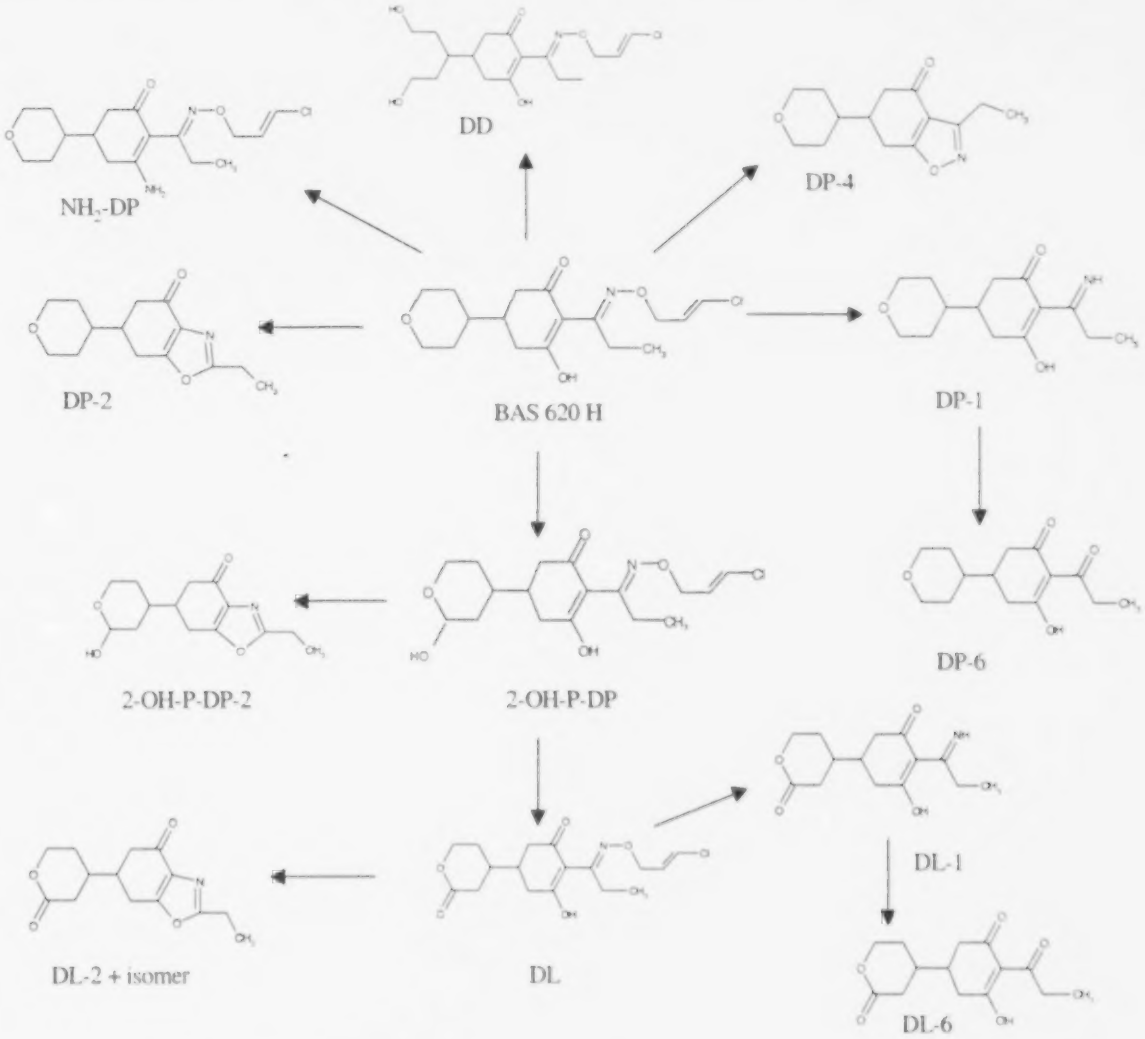


Figure 4.1.4 Voie métabolique proposée pour la tépraloxydime chez la poule



Le métabolisme de la tépraloxydime est samblable dans les ruminants et dans la volaille. Il passe principalement par l'hydroxylation et l'oxydation du cycle pyrane, la déalkoxylation de la chaîne latérale et l'isomérisation par acide pour former un amide (réarrangement de Beckmann) avec une fermeture subséquente du cycle pour former le 2-OH-P-DP. Tel que mentionné précédemment, il n'y a pas de preuve que la liaison pontale entre les cycles pyrane et cyclohexène soit rompu. Chez les deux espèces testées, la tépraloxydime constitue le principal résidu dans les tissus, les œufs et le lait, avec des quantités variées de 2-OH-P-DP. Les différences des profils métaboliques chez ces deux espèces sont les suivantes : 1) chez les chèvres le métabolite DL représente 20 % des RRT dans le lait et jusqu'à 7 % des RRT dans les tissus, tandis que chez la volaille le métabolite DL représente ≤ 6 % des RRT dans toutes les matrices; 2) dans le foie de chèvre, le métabolite N15 représente de 9 – 17 % des RRT tandis que dans le foie de

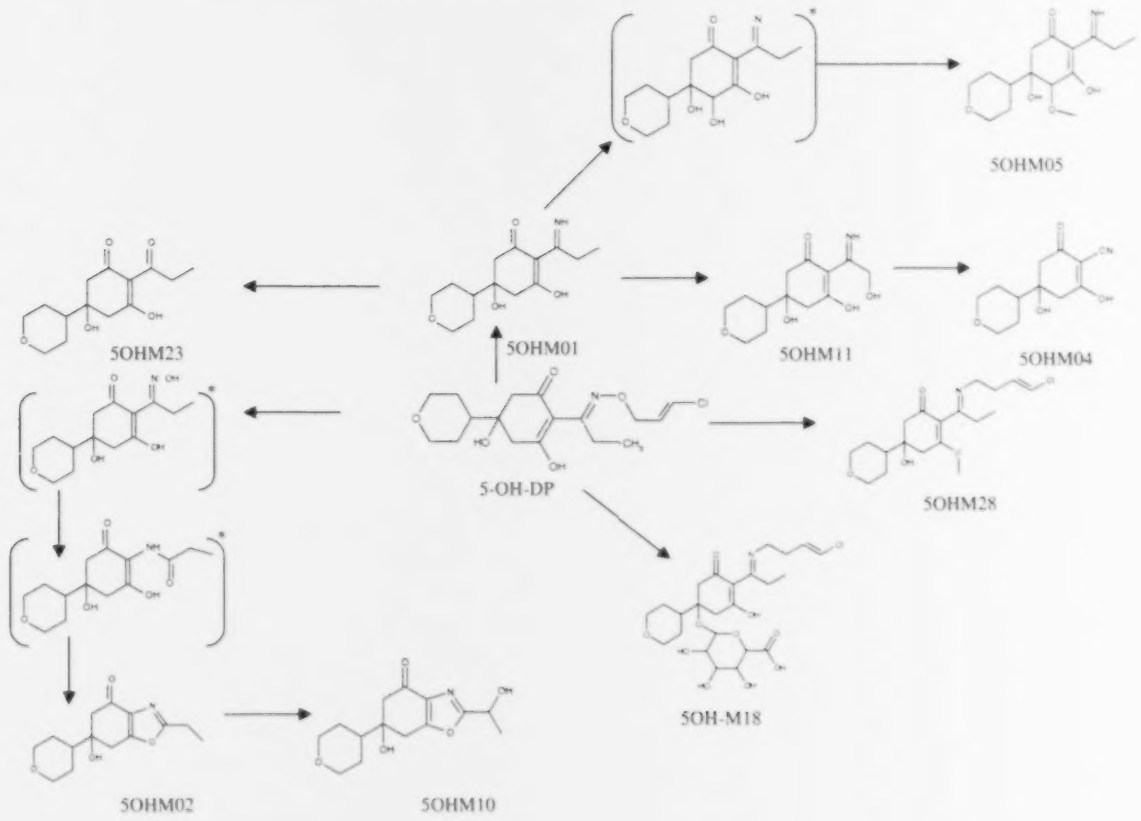
volaille, le N15 est absent; 3) le métabolite DP-2 est un métabolite majeur (de 15 – 22 % des RRT) dans les jaunes d'œuf et la peau et le gras de volaille mais ce métabolite n'est pas présent chez la chèvre. Néanmoins, malgré ces quelques différences, l'ARLA conclut qu'en général le profil métabolique de la tépraloxydime est semblable chez les ruminants et la volaille.

5-OH-DP

D'après les résultats des études de métabolisme avec la [cyclohexène-4(6)-C^{14}]tépraloxydime et la [pyrane-4-C^{14}]tépraloxydime chez la chèvre (décrites précédemment), le clivage du lien reliant les deux structures cycliques est considérée comme ayant très peu d'importance. Par conséquent, le demandeur a effectué des études de métabolisme additionnelles avec le principal métabolite dans les végétaux, le 5-OH-DP, mettant en jeu le produit radiomarqué sur le cyclohexène seulement.

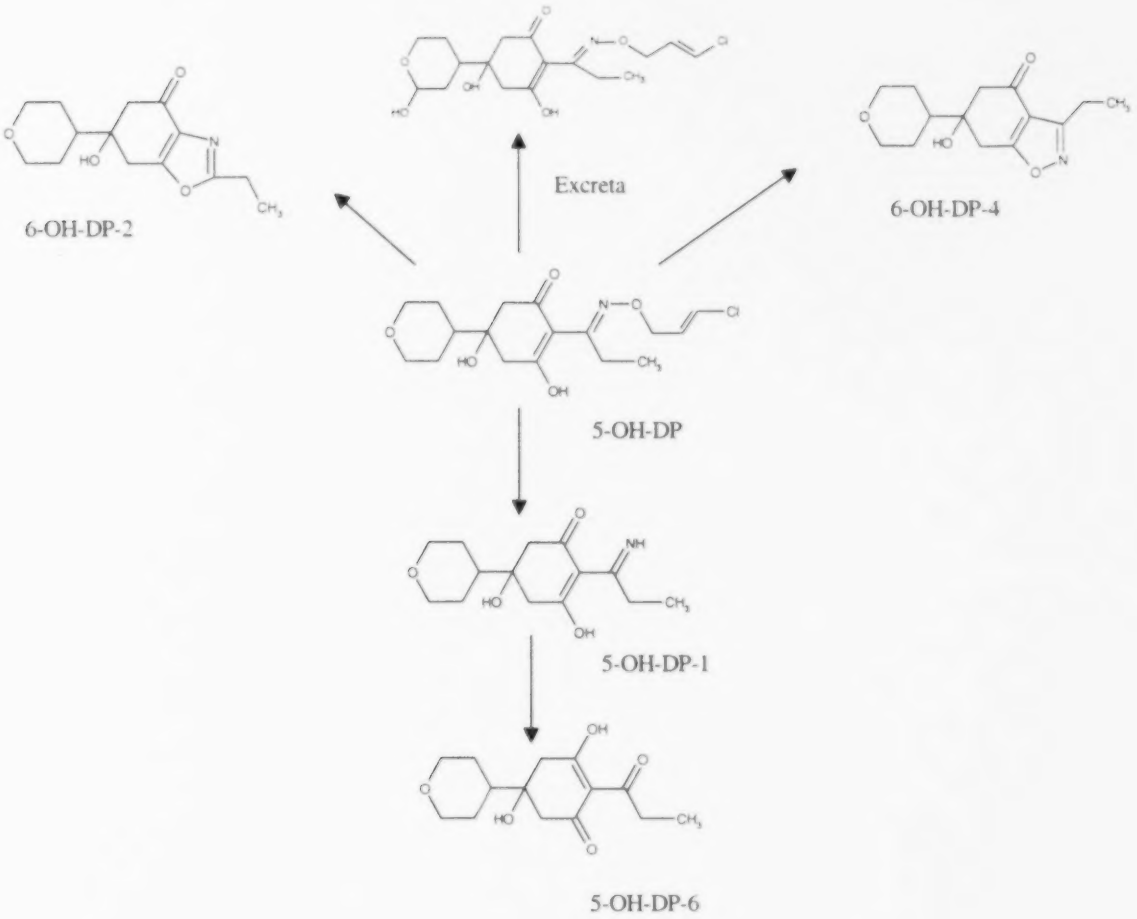
Dans l'étude chez la chèvre en lactation, il a administré le du [cyclohexène-5-^{14}C]5-OH-DP dans le régime alimentaire aux doses de 0,26 et 8,04 mg/kg p.c./jour. Les résidus prédominants, exprimées en % de RRT, étaient le 5-OH-DP (36,0 % dans le lait, 33,4 % dans les reins et 12,7 % dans le foie), le 5-OH-DP-1 (15,3 % dans le lait, 11,3 % dans les reins et 7,6 % dans le foie), le 6-OH-DP-2 (8,5 % dans le lait) et le 5-OH-M10 (21,0 % dans le lait). La figure 4.1.5 illustre la voie métabolique proposée pour le 5-OH-DP chez la chèvre. Dans une autre étude, on a administré du [cyclohexène-5-C^{14}]5-OH-DP à des poules pondeuses aux doses de 0,68 et 17,2 mg/kg p.c./jour dans le régime alimentaire. Les résidus prédominants, exprimés en % de RRT, étaient le 5-OH-DP (76,7 % dans le blanc d'œuf, 58,7 % dans le jaune d'œuf, 44,7 % dans le foie, 64,4 % dans le muscle, 72,2 % dans le gras, 65,0 % dans la peau), le 5-OH-DP-2 (10,3 % dans le jaune d'œuf, 9,0 % dans les muscles, 11,0 % dans la peau) et le 5-OH-DP-6 (11,5 % dans le blanc d'œuf, 10,7 % dans le jaune d'œuf, 11,2 % dans le foie). La figure 4.1.6 illustre la voie métabolique proposée pour le 5-OH-DP chez la poule.

Figure 4.1.5 Voie métabolique proposée pour le 5-OH-DP chez la chèvre
(Les structures identifiées par une astérisque sont des intermédiaires proposés qui ne se retrouvent pas dans le tissu.)



Le métabolisme du principal métabolite retrouvé dans les plantes, le 5-OH-DP, est semblable dans les ruminants et dans la volaille. Il passe principalement par la déalkoxylation de la chaîne latérale pour former le 5-OH-DP-1 et le 5-OH-DP-6, et l'isomérisation par acide pour former des amides (réarrangement de Beckmann) avec fermeture subséquente du cycle pour former le 6-OH-DP-2 et le 6-OH-DP-4. Chez les deux espèces, le 5-OH-DP s'est avéré le principal résidu dans les tissus, les œufs, le lait, conjointement à des quantités appréciables de 5-OH-DP-1 et de 6-OH-DP-2. Les différences des profils métaboliques chez ces deux espèces sont les suivantes : 1) le 5-OH-M10 n'est pas présent dans les matrices de volaille tandis qu'il représente 21 % des RRT dans le lait de chèvre; 2) le 5-OH-DP-6 est le principal métabolite dans la plupart des matrices de volaille (3 – 19 %) tandis qu'on l'a uniquement détecté en très petites quantités dans le foie de chèvre.

Figure 4.1.6 Voie métabolique proposée pour le 5-OH-DP chez la poule



Malgré ces légères différences, le métabolisme de 5-OH-DP chez les ruminants, la volaille et le rat est essentiellement le même. Par conséquent, l'ARLA définit le RP dans les produits d'origine animale comme étant la tépraloxydime, le 5-OH-DP et les métabolites qui peuvent se transformer en DMP, OH-DMP et DML.

Méthodes d'analyse des résidus sur des végétaux et des produits à base de végétaux
Le demandeur a proposé la méthode de fraction commune N° D9704/1 (une méthode de CPL/SM/SM) pour les fins de collecte de données et de vérification réglementaire. Le demandeur a déclaré que la LQ de la méthode pour la tépraloxydime, le 5-OH-DP et les autres métabolites pouvant se transformer en GP et en OH-GP était de 0,10 ppm (0,05 ppm pour le GP + 0,05 ppm pour le OH-GP). Cette méthode a permis d'obtenir des récupérations acceptables (de l'ordre de 69 – 124 % pour les graines de canola, de 57 – 105 % pour les graines de soja, de 72 – 103 % pour les graines de pois secs et de 61 – 102 % pour le fourrage de pois secs). La VLI soutient la fiabilité et la

reproductibilité de la méthode D9704/1 pour la détermination des résidus de tépraloxydime pouvant se transformer en GP et en OH-GP dans les végétaux. On a effectué une radiovalidation adéquate de la méthode N° 587, une méthode de fraction commune semblable à la méthode D9704/1, à l'aide d'échantillons provenant de l'étude de métabolisme dans le soja traité avec de la [cyclohexène-4(6)-^{14}C] tépraloxydime. L'évaluation de la méthode utilisé par le demandeur pour évaluer plusieurs résidus, faite à l'aide des MAPR décrites dans le PAM, Vol. 1 (3^{e} édition, 1/94) de la FDA, a révélé que les résidus de tépraloxydime, de 5-OH-DP, de DL et de GP n'étaient pas récupérés efficacement. Pour ces raisons, les MAPR de l'EPA ne peuvent être utilisées comme méthodes d'analyse des résidus de tépraloxydime à des fins réglementaires.

Méthodes d'analyse de résidus dans des aliments d'origine animale
Le demandeur a proposé la méthode de fraction commune N° 389/0 (une méthode de CPG/SM) pour les fins de collecte de données et de vérification réglementaire. Le demandeur a déclaré que la LQ de la méthode pour les résidus de tépraloxydime pouvant se transformer en DMP, OH-DMP et DML était de 0,15 ppm (0,05 ppm pour le DMP + 0,05 ppm pour le OH-DMP + 0,05 ppm pour le DML). Cette méthode a permis d'obtenir des récupérations généralement acceptables, à l'exception de deux récupérations de la tépraloxydime dans le lait qui se sont élevées à 0,10 ppm (68 %) et 0,1 ppm (134 %) et des récupérations de 5-OH-DP et de DL dans le foie, le lait, la crème qui étaient habituellement inférieures à 70 %. Cependant, la VLI n'a pas appuyé la fiabilité et la reproductibilité de la méthode 389/0 en ce qui trait à la détermination des métabolites DMP, OH-DMP et DML dans les matrices de lait et de reins. L'efficacité d'extraction montrait que les résidus de tépraloxydime et de 5-OH-DP (pouvant se transformer en DMP et OH-DMP) étaient récupérés dans des limites acceptables (70 – 120 %), mais les récupérations de DL (pouvant se transformer en DML) variaient de 58 – 88 %. On a pu adéquatement radiovalider la méthode 389/0 à l'aide d'échantillons provenant de l'étude de métabolisme chez la chèvre avec le [cyclohexène-5-^{14}C]5-OH-DP.

Stabilité à l'entreposage

Végétaux
Les données de l'étude de stabilité à l'entreposage en congélateur sur le colza indiquent que le résidus de tépraloxydime et de 5-OH-DP demeurent stables à -20 °C pendant deux ans dans des matrices de plants immatures de colza, de graines et de paille, fortifiées à 1 ppm pour chacune des substances à analyser. Les données de l'étude de stabilité à l'entreposage en congélateur sur les graines de pois secs indiquent que les résidus de tépraloxydime et de 5-OH-DP demeurent stables à -5 °C pendant 24 mois dans des graines de pois secs fortifiées à 0,5 ppm pour chacune des substances à analyser, et pendant 36 mois pour le fourrage de pois secs également fortifié à 0,05 ppm pour chacune des substances à analyser. Les échantillons de graines de soja fortifiés individuellement avec 0,5 ppm de tépraloxydime, de DP-1, de DP-2, de GP et de 5-OH-DP, montraient des récupérations acceptables (70 – 120 %) après 36 mois d'entreposage à -5 °C, sauf dans les cas du DP-2 et du GP où les récupérations étaient de l'ordre de 65 – 69 %.

Animaux
Les données de l'étude de stabilité à l'entreposage en congélateur indiquent que les résidus de tépraloxydime, de 5-OH-DP et de DL demeurent stables à -18 °C pendant une année dans les échantillons de muscle, de foie, de lait et d'œufs fortifiés à 0,5 ppm pour chacune des substances à analyser.

Essais sur les cultures en champ
Les chercheurs ont effectué des essais supervisés en champ sur les lentilles, les pois secs et le lin au Canada (zones 5, 7 et 14) avec de la tépraloxydime à 50 et 100 g m.a./ha (1 et 2× la dose maximale prescrite par l'étiquette canadienne) en présence de l'adjuvant Dash HC (1 L/ha). Les résidus dans les lentilles, les pois secs et le lin récoltés 60 JAT étaient tous inférieurs à 0,10 ppm (LQ), à l'exception des graines de lin traitées à la dose de 100 g m.a./ha (2× la dose maximale prescrite par l'étiquette canadienne) dont les concentrations de résidus étaient < 0,10 – 0,12 ppm. Par conséquent, afin de couvrir les résidus de tépraloxydime dans les lentilles, les pois secs et le lin, l'Agence devrait établir des limites maximales de résidus (LMR)de 0,10 ppm, en fonction de la LQ de la méthode en ce qui concerne les végétaux. Le demandeur n'a pas soumis d'études sur la dissipation des résidus. Toutefois, comme les résidus étaient inférieurs à la LQ pour les essais sur les cultures effectués à la dose maximale prescrite par l'étiquette canadienne, l'ARLA n'exige pas la soumission d'études sur la dissipation des résidus pour ce qui est des lentilles, des pois secs et du lin, pour le profil d'emploi actuel.

Transformation des denrées destinées à l'alimentation humaine ou animale
Le demandeur a opté pour une étude sur la transformation du canola au lieu d'une étude sur la transformation sur le lin. Dans cette étude, les chercheurs ont appliqué de la tépraloxydime au canola à la dose de 100 g m.a./ha avec l'adjuvant Dash HC (1 L/ha) et ont procédé à la transformation des graines de canola pour obtenir des fractions de tourteau de canola, d'huile brute et d'huile raffinée. En comparant les concentrations de résidus dans les graines de canola avec ceux obtenus dans chacune des fractions transformées, ils ont obtenu des facteurs de concentration de 0,70 – 0,94 pour le tourteau, de 0,19 – 0,25 pour l'huile brute et de 0,07 – 0,18 pour l'huile raffinée. Par conséquent, les LMR établies pour le lin vont couvrir les résidus de tépraloxydime dans le tourteau et les huiles de lin. En ce qui concerne les légumineuses, soit les lentilles et les pois secs dans ce cas-ci, il n'était pas nécessaire de considérer les fractions transformées puisqu'il n'existe pas de fractions comestibles provenant de la transformation de ces denrées qui puissent donner lieu à une concentration de résidus.

Viande, lait, volaille, œufs
Dans cette étude, les chercheurs ont administré des concentrations de 5, 15 et 50 ppm de tépraloxydime et de 5-OH-DP dans un rapport de masse de 1:1 dans le régime alimentaire de vaches en lactation pendant 28 jours. Étant donné que le 5-OH-DP était le métabolite prédominant dans les études de métabolisme dans les végétaux, cette méthode est considérée acceptable. La charge alimentaire maximale théorique (CAMT) pour le bétail est de 0,20 ppm. La concentration prévue des résidus dans le muscle, le foie, les reins et le gras, résultant de l'alimentation du bétail à 25× la CAMT, est ≤ 0,15 ppm. La

concentration prévue des résidus dans le lait, résultant de l'alimentation du bétail à 250× la CAMT, est de 0,06 ppm. Pour ce qui est du lait, seul le niveau d'alimentation de 250× la CAMT a fait l'objet d'étude.

Les chercheurs ont administré des concentrations de 5, 15 et 50 ppm de tépraloxydime et de 5-OH-DP dans un rapport de masse de 1:1 dans le régime alimentaire de poules pondeuses pendant 34 jours. La CAMT pour la volaille est de 0,05 ppm. La concentration prévue des résidus résultant de l'alimentation des poules à 100× la CAMT, est de 0,20 ppm pour les œufs, de 0,17 ppm pour les muscles, de 0,73 ppm pour le foie et de 0,19 ppm pour le gras.

Étant donné les niveaux exagérés d'alimentation, on devrait établir des LMR basées sur la LQ pour les denrées animales, soit 0,03 ppm pour le lait et 0,15 ppm pour toutes les autres denrées animales.

Évaluation du risque alimentaire

L'utilisation proposée de la tépraloxydime sur les lentilles, les pois secs et le lin ne présente pas de risque alimentaire aigu ou chronique inacceptable (eau et aliments) pour aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Pour cette évaluation, on a effectué des évaluations de l'exposition alimentaire aiguë et chronique pour déterminer l'exposition et le risque résultant d'une utilisation de la tépraloxydime sur les lentilles, le lin et les pois secs au Canada, ainsi que sur les denrées à base de soja, de coton et de canola importées des États-Unis au Canada. Pour les fins de l'évaluation, on a supposé que 100 % des cultures étaient traitées et que les concentrations de résidus étaient à leurs limites maximales permises. Pour l'évaluation du risque alimentaire chronique, le risque estimé pour les sous-groupes représentatifs de la population variait de 12,5 à 55,7 % de la DJA (DJA = 0,02 mg/kg p.c.). Les risques alimentaires estimés étaient inférieurs au seuil de préoccupation (100 % de la DJA) pour la population générale ainsi que pour tous les sous groupes de population. L'exposition alimentaire aiguë pour les femmes âgées de 13 ans et plus est de l'ordre de 5,06 % (DARf = 0,13 mg/kg p.c.).

Puisque les utilisations proposées actuellement pour la tépraloxydime sont limitées aux profils d'emploi agricole, l'évaluation de l'exposition globale effectuée tenait seulement compte de l'exposition alimentaire provenant des aliments et de l'eau. Les expositions globales aiguës et chroniques sont acceptables et ne dépassent pas le seuil de préoccupation.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Propriétés physiques et chimiques pertinentes pour l'environnement

La tépraloxydime est très soluble dans l'eau (430 – 7250 mg/L) à des conditions de pH pertinentes pour l'environnement. Les faibles valeurs pour la pression de vapeur ($2,7 \times 10^{-7}$ hPa à 25 °C) et la constante de la loi d'Henry (< $8,74 \times 10^{-6}$ Pa•m^3/mole) indique que la tépraloxydime n'est pas volatil à partir de plans d'eau ou de sols humides. La tépraloxydime a également un faible potentiel de bioconcentration/bioaccumulation dans les organismes (log K_{ow} = 1,5). La constante de dissociation (pK_a = 4,58) indique que la tépraloxydime se dissocie de façon maximale en conditions acides. Par conséquent, le produit existe sous forme d'anion à des conditions de pH pertinentes pour l'environnement. La tépraloxydime a un potentiel de phototransformation dans l'environnement puisque le spectre UV visible indique une absorption maximale à 290 – 300 nm.

5.2 Transformation abiotique

L'hydrolyse de la tépraloxydime dépend du pH et de la température (tableau 1 de l'annexe III). L'hydrolyse de la tépraloxydime est lente en conditions neutres et alcalines mais rapide en conditions acides (demi-vie de 3,5 – 24,4 jours). Cependant, à des températures élevées, l'hydrolyse est rapide en conditions neutres et alcalines (demi-vies de 21,4 et 16,8 jours à pH 7 et pH 9, respectivement). On considère l'hydrolyse comme une voie importante de transformation de la tépraloxydime en conditions acides, tandis qu'en conditions neutres et alcalines, elle peut être une voie de transformation lorsque les températures sont élevées. En conditions acides, à 22, 35 et 45 °C, on a relevé deux principaux produits de transformation, le DP-2 (maximum de 68 % de la radioactivité appliquée [RA]) et le DP-8 (maximum de 20 % de la RA).

La phototransformation de la tépraloxydime s'est fait rapidement dans un loam sableux (demi-vie d'une journée). Cela indique qu'il s'agit d'une voie importante de transformation en milieu terrestre. On a détecté seulement 5 % de la RA à la fin de la période d'irradiation continue de 4 jours. Quatre jours après le traitement, on a identifié trois principaux produits de transformation, GP (22 % de la RA), FP (18 %) et DP-1 (11 %) et deux produits de transformation mineurs, DP-2 (5 % de la RA) et DP-6 (4 %). Les valeurs de demi-vie indiquent que la phototransformation serait aussi une voie importante de transformation pour le DP-2 (4 jours), le DP-6 (3 jours) et le GP (12 jours) en milieu terrestre.

En milieu aquatique, les demi-vies de 0,7 jour à pH 5, 1,5 jour à pH 7 et 1,6 jour à pH 9 indiquent que la phototransformation dans l'eau pourrait être une voie importante de transformation. On a détecté quatre principaux produits de transformation, DP-1 (50 % à pH 5), DP-2 (19 % à pH 7), GP (20 % à pH 5) et DP-6 (13 % à pH 9) (tableau 2 de l'annexe III). Les demi-vies respectives de 14, 6 et 7 jours pour le DP-1, le DP-2 et le DP-6, indiquent que la phototransformation pourrait aussi être une voie importante de transformation pour ces produits en milieu aquatique.

Dans une étude de volatilisation d'une durée de 24 heures, on a constaté que 4 et 8 % de la quantité appliquée se volatilisait à partir du sol et des surfaces des plantes, respectivement. Ces résultats indiquent que la tépraloxydime a un faible potentiel de volatilisation sur le terrain, ce qui correspond aux valeurs de pression de vapeur et de constante de la loi d'Henry (section 5.1).

5.3 Biotransformation

La biotransformation de la tépraloxydime est rapide dans un sol de loam sableux en conditions aérobies, avec des demi-vies de premier ordre de 5,3 jours pour les études avec la tépraloxydime radiomarquée sur le cycle de cyclohexène et de 9 jours pour les études avec la tépraloxydime radiomarquée sur le cycle tétrahydropyrane. Les valeurs de demi-vie indiquent que la tépraloxydime n'est pas persistante en milieu terrestre en conditions aérobies. Les valeurs de temps de dissipation à 90 % (TD_{90}) variaient de 17,7 à 28 jours. On n'a détecté aucun résidu du composé d'origine plus de 30 jours après le traitement. On n'a pas détecté de produits majeurs de transformation en aucun temps pendant les 360 jours de l'étude. Il y avait toutefois trois produits mineurs de transformation : le DP-2 (maximum de 9 %), le DP-1 (maximum de 3 %) et le DP-4 (maximum de 2,4 %) (tableau 2, annexe III). Les concentrations maximales de résidus radioactifs non extractibles représentaient de 22 et de 25 % de la RA dans les études avec la tépraloxydime radiomarquée sur le cycle de cyclohexène et celles avec la tépraloxydime radiomarquée sur le cycle tétrahydropyrane, respectivement. La quantité maximale de $^{14}CO_2$ a changé au cours de l'étude de 360 jours, variant de 58 à 65 % de la RA.

En condition anaérobies, la tépraloxydime s'est transformée dans le système d'eau inondé avec une demi-vie de premier ordre de 3,2 mois et une valeur de TD_{90} de 10,5 mois. Les demi-vies de premier ordre dans l'eau et le sol étaient de 3,2 et 3 mois, respectivement. Ces valeurs de demi-vie indiquent que la tépraloxydime est modérément persistante dans les sols inondés en conditions anaérobies. On a détecté un produit majeur de transformation, le DP-1 (12 % de la RA) et deux produits mineurs de transformation, le DP-2 et le DP-6. Les résidus dans la phase solide ont augmenté avec le temps; les résidus radioactifs non extractibles dans la phase solide représentaient un maximum de 29,8 % de la RA. Le CO_2 radioactif total représentait 26,4 % de la RA pendant la période de 12 mois de l'étude. La quantité de composés radioactifs organiques volatils était négligeable.

La tépraloxydime s'est transformée dans le système aérobie eau-sédiment avec des demi-vies de 48,6 jours dans un loam sableux inondé et de 171,4 jours dans un sédiment de sable et d'eau. Dans la phase aqueuse, les valeurs correspondantes étaient de 41 et 129 jours. Les valeurs de TD_{90} pour le système sédiment-eau et la phase aqueuse étaient de 162,5 et 136,2 jours, respectivement. La concentration du composé d'origine à la fin de la période d'étude de 100 jours représentait de 21 à 58 % de la quantité appliquée (somme des isomères Z- et E-). On a détecté un produit majeur de transformation, le DP-1 (11 % de la RA), deux produits mineurs de transformation, le DP-1 et le DP-6 et sept produits mineurs non identifiés. Les résidus radioactifs dans le sédiment et les particules ont augmenté avec le temps à cause du fractionnement et de l'incorporation des résidus de la phase aqueuse.

5.4 Mobilité

La tépraloxydime est de très mobile à extrêmement mobile dans le sable, le loam sableux, le sable loameux, le loam et le sol argileux (K_d = 0,011 à 1,5 et K_{oc} = 3,7 à 77,2) (tableau 1, annexe III). Pendant la phase d'adsorption, de 7 à 67 % de la quantité appliquée a été adsorbée aux particules de sol. À la fin de la phase de désorption, on a constaté une désorption de l'ordre de 38 à 100 % de la quantité adsorbée. Les valeurs de désorption K_d étaient plus élevées dans le sable loameux et le loam et plus faibles dans le sol argileux que les valeurs obtenues pour l'adsorption.

Le produit de transformation tépraloxydime-imine (DP-1) est de modérément mobile à extrêmement mobile dans les sols (K_d = 0,47 à 3,9 et K_{oc} = 48 à 1107). Pendant la phase d'adsorption, de 15,1 à 63,5 % de la quantité appliquée a été adsorbée aux particules de sol. À la fin de la phase de désorption, on a constaté une désorption de l'ordre de 28 à 68 % de la quantité adsorbée. Les valeurs de désorption K_d et K_{oc} variaient de 0,17 à 2,5 et de 24 à 705, respectivement.

Un autre produit majeur de transformation, la tépraloxydime-oxozole (DP-2), est de modérément mobile à très mobile dans les sol loameux et sableux et dans les sables loameux et il est faiblement mobile dans les loams limoneux (K_d = 0,35 à 14,7). Pendant la phase d'adsorption, de 11 à 88 % de la quantité appliquée a été adsorbée aux particules de sol. À la fin de la phase de désorption, on a constaté une désorption de l'ordre de 15 à 68 % de la quantité adsorbée. Les valeurs de désorption K_d et K_{oc} variaient de 0,11 à 12,5 et de 22 à 3561, respectivement.

5.5 Dissipation et accumulation en conditions naturelles

Dans les études sur le terrain, la tépraloxydime se dissipait rapidement avec des valeurs respectives de TD_{50} de 6, 3, 12 et 9 jours aux sites du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta et du Dakota du Nord (tableau 1, annexe III). Ces valeurs indiquent que la tépraloxydime n'est pas persistante en conditions naturelles. Les valeurs de TD_{90} calculées aux sites du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta et du Dakota du Nord, sont respectivement de 36, 20, 76 et 31 jours. Toutefois, aucun résidu du composé d'origine n'a été détecté après 30 jours. Par conséquent, la tépraloxydime n'a pas le potentiel de subsister dans le sol jusqu'à la saison suivante.

On a détecté deux produits majeurs de transformation dans les premiers 0 – 5 cm de sol (tableau 2, annexe III) : le DP-1, dont la concentration maximale était de 12 % de la quantité appliquée au site du Dakota du Nord et le DP-2, dont les concentrations maximales était de 17 et 15 % de la quantité appliquée aux sites de l'Alberta et du Dakota du Nord, respectivement. La valeur de TD_{50} de 28 jours indique que le DP-1 est légèrement persistant dans les sols. Les valeurs de TD_{50} respectives de 235, 198, 212 et 210 jours aux sites du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta et du Dakota du Nord, indiquent que le DP-2 est persistant dans les sols et qu'ils pourraient se retrouver dans le sol la saison suivante. On n'a détecté aucun résidu de DP-1 et seulement 2 % de DP-2 à la fin de la période d'étude de 540 jours.

On n'a pas détecté de résidu à une profondeur de sol de plus de 5 cm, à aucun moment, dans aucun des sites. Par conséquent, en conditions naturelles, le composé d'origine et les produits de transformation ont un faible potentiel de lessivage et de contamination de l'eau souterraine. Comme le lessivage s'avère minime et que l'on ne prévoit aucun volatilisation du produit, la transformation serait la principale voie de dissipation en conditions naturelles.

5.6 Bioaccumulation

Compte tenu des facteurs de bioconcentration (FBC) (0,76 - 2,3), de la constante du taux d'absorption (1,0) et des valeurs de demi-vie de dépuration (0,92) observés, on ne prévoit pas de bioaccumulation de la tépraloxydime dans le poisson.

5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre

La tépraloxydime se transforme rapidement dans les sols et n'est pas persistante (demi-vie ($t_{1/2}$) en laboratoire de 5,3 à 9 jours et TD_{50} de 3 à 12 jours sur le terrain). Cependant, la tépraloxydime est modérément persistante dans les sols en conditions anaérobies ($t_{1/2}$ en laboratoire : 3 mois). Les voies importantes de transformation sont la phototransformation ($t_{1/2}$: 1,1 jour), la biotransformation ($t_{1/2}$ aérobie : 5,3 à 9 jours) et l'hydrolyse en conditions acides ($t_{1/2}$ au pH 5 = 5,1 et 24,4 jours, à 35 et 22 °C, respectivement).

On a détecté cinq produits majeurs de transformation dans les sols en conditions de laboratoire: le DP-2 et le DP-8 dans les études d'hydrolyse, le DP-1, le GP et le FP dans les études de phototransformation et le DP-1 dans les études de biotransformation anaérobie. On a détecté des produits de transformation mineurs : DP-6, DP-10 et DP-4. Sur le terrain, on n'a détecté que deux produits majeurs de transformation, le DP-1 et le DP-2, et aucun produit mineur de transformation. Le DP-1 était légèrement persistant (TD_{50} = 28 jours) et le DP-2 était persistant dans les sols (TD_{50} sur le terrain = 198 – 235 jours). Les quantités de résidus de ces produits étaient toutefois négligeables à la fin de la période d'étude de 540 jours.

Bien que les études d'adsorption en laboratoire indiquaient une grande mobilité de la tépraloxydime (K_d = 0,042 – 1,5 et K_{oc} = 3,7 – 77,2), le produit ne s'est pas lessivé à plus de 5 cm de profondeur dans le sol en conditions de terrain, à aucun des quatre sites d'essai, probablement à cause de sa transformation rapide. Le potentiel de contamination de l'eau souterraine est donc faible pour la tépraloxydime. Comme le lessivage est minime et que l'on ne prévoit pas de volatilisation, la transformation semble être la voie de dissipation en conditions naturelles. Les valeurs de TD_{90} (20 à 76 jours) et les faibles concentrations détectées 30 jours après le traitement indiquent que le potentiel de la tépraloxydime à subsister dans le sol jusqu'à la saison suivante est négligeable.

5.8 Sommaire du comportement et du devenir en milieu aquatique

La transformation de la tépraloxydime se fait rapidement en milieu aquatique, par la phototransformation ($t_{1/2}$ = 0,7 à 1,6 jour) et l'hydrolyse acide ($t_{1/2}$ à pH 5 = 5,1 et 24,4 jours à 35 et 22 °C, respectivement). La phototransformation est une voie importante de transformation de la tépraloxydime en milieu aquatique. La tépraloxydime est modérément persistante dans les systèmes aquatiques en conditions aérobies ($t_{1/2}$ = 48,6 – 170,4 jours). Une étude dans un système sol-eau anaérobie indique que la tépraloxydime est modérément persistante dans des systèmes aquatiques en conditions anaérobies.

On a détecté cinq produits majeurs de transformation dans les systèmes aquatiques : le DP-2 et le DP-8 dans les études d'hydrolyse, le DP-1, le DP-2, le DP-6 et le GP dans les études de phototransformation et le DP-1 dans les études de biotransformation aérobie et anaérobie. Les FBC (0,76 – 2,3), la constante du taux d'absorption (1,0) et les valeurs de demi-vie relatives à la dépuration (0,92) dans le poisson indiquent que la tépraloxydime a un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes, ce qui concorde avec sa faible valeur de log K_{oc} de 1,5.

5.9 Sommaire du comportement et du devenir dans l'air

La tépraloxydime possède une très faible pression de vapeur ($2,7 \times 10^{-7}$ hPa à 25 °C) et une faible constante de loi d'Henry ($< 8,74 \times 10^{-6}$ Pa•m^3/mole et 1/H = 2,8E+10). Au cours d'une période d'étude de 24 heures, 4 et 8 % de la quantité appliquée s'est volatilisée du sol et de la surface des plantes respectivement. Ces valeurs indiquent que la tépraloxydime est non volatil et qu'on ne s'attend à aucune volatilisation d'importance. Par conséquent, la contamination atmosphérique n'est pas considérée comme une voie d'exposition avec l'utilisation proposée.

5.10 Concentrations prévues dans l'environnement (CPE)

Les CPE dans le sol, l'eau et les aliments ont été estimées en supposant un scénario dans lequel la dose maximale selon l'étiquette canadienne, soit 250 mL (258 g) de PC ou 50 g m.a./ha, est appliquée une seule fois sur un sol nu et pulvérisé sur les systèmes et les plantes aquatiques. Les CPE dans les différents milieux environnementaux sont résumées dans le tableau 5.10.1.

Tableau 5.10.1 CPE maximales dans le sol, l'eau et le régime alimentaire des oiseaux et des mammifères

Organisme	CPE (MAQT)	CPE (PC)	CPE (PC + Dash HC)
Sol (mg/kg sol)	0,022	0,115	0,369
Eau (mg/L eau)	0,033	0,172	0,552
Alimentation du colin de Virginie (mg/kg p.s. régime alimentaire)	8,75		
Alimentation du canard colvert (mg/kg p.s. régime alimentaire)	1,69		
Alimentation du rat (mg/kg p.s. régime alimentaire)	25,22		
Souris (mg/kg p.s. régime alimentaire)	25,07		
Lapin (mg/kg p.s. régime alimentaire)	37,72		

Eau potable : Les concentrations environnementales estimées dans l'eau potable résultant du lessivage ou du ruissellement sont résumées dans le tableau 5.10.2.

Tableau 5.10.2 CPE de niveau 1 dans l'eau potable

Eau souterraine (µg m.a./L)		Eau de surface (µg m.a./L)			
		Réservoir		Fosse réservoir	
Aiguë [1]	Chronique [2]	Aiguë [3]	Chronique [4]	Aiguë [3]	Chronique [4]
2,4	2,1	1,5	0,4	1,6	1

Notes :
1 90e centile des concentrations moyennes quotidiennes
2 90e centile des concentrations moyennes annuelles
3 90e centile des pics annuels
4 90e centile des moyennes annuelles

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les organismes terrestres

La tépraloxydime n'a pas eu d'effet nocif sur les lombrics et ce à des concentrations allant jusqu'à 400 mg m.a./kg sol (tableau 6, annexe III). Cependant, en ce qui concerne la PC, la concentration sans effet observé (CSEO) et la CL_{50} étaient de 781 et > 1390 mg PC/kg sol, respectivement. Les valeurs correspondantes pour la PC combinée à l'adjuvant Dash HC étaient de 63 mg de PC plus 225 mg de Dash HC et 120 mg de PC plus 437 mg de Dash HC mg/kg sol. Ces valeurs indiquent que la tépraloxydime pourrait avoir un effet nocif sur les lombrics à des concentrations supérieures à 63 mg PC/kg sol lorsque la PC est utilisée conjointement à l'adjuvant Dash HC. La CL_{50} (< 25 µg m.a/abeille) et la PC combinée à l'adjuvant Dash HC (40 µg PC + 160 µg Dash HC/abeille) indiquent qu'elles ne sont pas toxiques pour les abeilles après une exposition aiguë.

On n'a pas relevé d'effet nocif chez les oiseaux sauvages des suites de l'exposition aiguë à la tépraloxydime (DL_{50} > 2000 mg m.a./kg p.c.) et de l'exposition à court terme dans le régime alimentaire (CL_{50} > 5869 mg m.a./kg régime alimentaire), et l'on a observé aucun effet nocif sur le rendement reproducteur jusqu'à 1000 mg m.a./kg régime alimentaire. La tépraloxydime n'a pas non plus eu d'effets toxiques aigus chez les mammifères sauvages (DL_{50} > 2000 mg m.a./kg p.c.) et on n'a observé aucun effet nocif sur le rendement reproducteur jusqu'à 500 mg m.a./kg régime alimentaire. Cependant, la tépraloxydime s'est révélée phytotoxique pour les plantes vasculaires terrestres. Les valeurs de CSEO et de concentration efficace à 25 % (CE_{25}) en ce qui concerne l'émergence des plantules étaient de 28,2 et 91,3 g PC/ha (plus 858,28 g Dash HC/ha), respectivement. Les valeurs correspondantes pour la vigueur végétative étaient de 9,4 et 25,2 g PC/ha (plus 858,28 g Dash HC/ha).

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

L'herbicide Equinox EC est modérément toxique pour les invertébrés d'eau douce (*Daphnia* CL_{50} = 7,44 PC mg/L) soumis à une exposition aiguë (tableau 7, annexe III). La tépraloxydime est légèrement toxique pour les poissons d'eaux chaudes (CL_{50} > 78 mg m.a./L) et non toxique pour les poissons d'eaux froides (CL_{50} > 100 mg m.a./L). Cependant, elle est modérément toxique pour les poissons lorsqu'elle est sous forme de PC (CL_{50} = 4,45 mg/L) et de PC combinée avec l'adjuvant Dash HC (CL_{50} = 0,91 PC + 1,92 Dash HC mg/L). Le produit de transformation DP-1 n'est pas toxique pour les poissons (CL_{50} > 96,2 mg/L). La tépraloxydime n'est pas toxique pour les invertébrés et poissons marins (CL_{50} > 120 mg m.a./L), mais elle est de modérément à très toxique pour ces organismes lorsqu'utilisée sous forme de PC (CL_{50} = 0,5 – 1,35 mg PC/L). Les études sur le bioaccumulation dans le poisson (FBC de 0,76 – 2,3, constante du taux d'absorption de 1,0 et demi-vie de dépuration de 0,92) et le log K_{oe} de 1,5 indiquent que la tépraloxydime a un potentiel faible de bioaccumulation dans les organismes. La tépraloxydime va inhiber la croissance des algues à des concentrations supérieures à 10,2 mg m.a./L eau, toutefois la CSEO de la PC était de 0,4 mg PC/L. La tépraloxydime n'est pas phytotoxique pour les plantes aquatiques et ne cause d'effet nocif qu'à des concentrations supérieures à 1,11 mg m.a./L (CSEO et CE_{50} pour *Lemna* sp = 1,11 et 6,47 mg m.a./L, respectivement).

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

L'ARLA n'a pas exigé ces données.

6.4 Caractérisation des risques

6.4.1 Comportement dans l'environnement

La tépraloxydime se transforme rapidement dans les sols, soumise à l'hydrolyse acide, la photolyse et la biotransformation. Elle n'est pas persistante dans les sols et a donc un potentiel faible d'effet résiduel. Les études en laboratoire ont permis d'identifier cinq produits majeurs de transformation (DP-1, DP-2, DP-8, GP et FP) mais sur le terrain, on a seulement détecté le DP-1 et le DP-2. Le DP-1 est légèrement persistant, tandis que le DP-2 est persistant dans les sols en conditions naturelles. Même si les études en laboratoire indiquent que la tépraloxydime et ses produits de transformation sont très mobiles dans les sols, il n'y a pas eu de lessivage constaté dans les études sur le terrain, probablement à cause de leur transformation rapide, et par conséquent leur potentiel de contamination de l'eau souterraine est faible. La tépraloxydime a un potentiel négligeable d'effet résiduel jusqu'à la saison de culture suivante.

En milieu aquatique, la tépraloxydime se transforme rapidement par phototransformation et hydrolyse acide et elle est modérément persistante dans les systèmes aquatiques. La tépraloxydime a un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes. Les études en laboratoire dans des systèmes aquatiques ont permis d'identifier cinq produits majeurs de transformation (DP-1, DP-2, DP-6, DP-8 et GP). La phototransformation est une voie importante de transformation de la tépraloxydime et de ses produits de transformation en milieu aquatique.

6.4.2 Organismes terrestres

On a évalué le risque pour les organismes terrestres à l'aide des valeurs de DSEO ou de CSEO des espèces les plus sensibles. L'utilisation proposée d'Equinox EC suggère que l'exposition aura probablement lieu lors de la consommation de feuilles et de sources alimentaires traitées, le plus grand risque découlant de l'ingestion de feuilles ou d'aliments traités. L'apport alimentaire (AA) a été estimé à partir des renseignements sur la consommation alimentaire (CA) et la CPE de tépraloxydime dans le régime alimentaire (AA = CA × CPE). L'évaluation du risque aigu pour les oiseaux et les mammifères sauvages est fondée sur le nombre de jours où ces derniers ont mangé des feuilles traitées qui aurait comme résultat des effets observables. Le risque alimentaire et le risque sur le plan de la reproduction pour les oiseaux et les mammifères ainsi que le risque aigu pour les abeilles et les organismes du sol ont été évalués à l'aide des valeurs du quotient de risque (QR, CPE/CSEO).

L'évaluation du risque pour les organismes terrestres (tableau 8, annexe III) indique que l'utilisation proposée d'Equinox EC avec Dash HC ne présente pas de risques pour les invertébrés terrestres comme les lombrics et les abeilles. Également, l'utilisation proposée d'Equinox EC ne présente pas de risque d'exposition aiguë ou de risque almentaire pour les oiseaux et les mammifères sauvages et cette utilisation ne touchera pas leur performance de reproduction. La dose d'application maximale proposée d'Equinox EC avec l'adjuvant Dash HC ne présente pas de risque pour les plantes vasculaires terrestres non ciblées.

6.4.3 Organismes aquatiques

On a évalué le risque pour les organismes aquatiques à l'aide des CPE du tableau 5.10.1 et la CSEO des espèces les plus sensibles (annexe III, tableau 9). Les valeurs du QR (< 0,1) indiquent que l'utilisation proposée d'Equinox EC avec Dash HC ne présente pas de risque pour les organismes d'eau douce comme le poisson, les invertébrés, les algues et les plantes aquatiques. On n'a pas évalué le risque pour les organismes marins puisque ces derniers ne sont pas exposés avec l'utilisation proposée.

6.5 Énoncé de l'étiquette

L'énoncé suivant doit être inscrit sous la rubrique MODE D'EMPLOI sur l'étiquette du produit Equinox EC :

« Ne pas appliquer pendant les périodes de calme plat ou lorsque les vents soufflent en rafales. Ne pas pulvériser le produit sur des habitats terrestres ou aquatiques non ciblés. Ne pas contaminer les habitats aquatiques lors du nettoyage ou du rinçage de matériel de pulvérisation ou de contenants.

Lors de l'emploi d'un mélange en cuve, consulter les étiquettes des autres produits et respecter la zone tampon la plus grande (la plus restrictive) de tous les produits présents dans le mélange. »

Les fongicides Equinox EC et Dash HC contiennent des distillats de pétrole (Liste 2 de l'EPA), qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. La mise en garde suivante est requise sur l'étiquette :

« Ce produit contient un distillat de pétrole qui est toxique de façon modérée à élevée pour les organismes aquatiques. Éviter la contamination des systèmes aquatiques lors de l'application. Ne contaminer pas ces systèmes lors de l'application directe, de l'élimination des déchets ou du nettoyage de l'équipement. »

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Utilisations prévues

La tépraloxydime est formulée sous une seule PC : l'herbicide Equinox EC. Il s'agit d'un concentré émulsifiable à teneur garantie en tépraloxydime de 200 g/L. Il doit être appliqué conjointement à l'adjuvant Dash HC.

La PC Equinox EC est un herbicide sélectif que l'on propose d'utiliser en traitement de postlevée pour supprimer certaines graminées adventices dans les cultures de lin (y compris les variétés à faible teneur en acide linolénique et celles tolérantes à la sulfonylurée), de lentilles et de pois secs dans les Provinces des Prairies et dans la région de Peace River, en Colombie-Britannique. L'herbicide Equinox EC doit être appliqué avec l'adjuvant Dash HC dans une rapport de 0,41 à 0,62 % v/v (c.-à-d., 0,41 L de Dash HC pour 100 L de bouillie de pulvérisation) dans un volume total de pulvérisation de 100 L/ha. Le produit ne doit être appliqué qu'une seule fois par année, et ce, au moyen de rampes d'aspersion terrestres seulement.

Il existe deux doses d'application proposées et acceptées pour l'herbicide Equinox EC. L'application de cette PC à une dose de 0,165 L/ha (33 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,41 % v/v est efficace pour supprimer la folle avoine (*Avena fatua*), la sétaire verte (*Setaria viridis*), l'orge spontané (*Hordeum vulgare*) et le blé spontané (*Triticum aestivum*) au stade des six premières feuilles jusqu'à la deuxième talle. L'application de l'herbicide Equinox EC à une dose de 0,250 L/ha (50 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,62 % v/v est efficace pour supprimer le chiendent (*Agropyron repens*) lorsque ces dernières sont denses et se recoupent, lorsque l'épiaison est en retard ou lorsque la croissance des graminées est ralentie en raison d'un stress causé par l'humidité ou la température.

L'utilisation de l'herbicide Equinox EC n'entraîne aucune restriction quant à l'alternance des cultures.

La préparation herbicide Equinox EC + adjuvant Dash HC peut être mélangée en cuve avec 1,0 L/ha de Buctril M (MCPA + bromoxynil) ou avec de 2,0 L/ha de Flaxmax (MCPA + clopyralide) pour fins d'épandage sur les cultures de lin.

7.1.2 Mode d'action

La tépraloxydime fait partie de la classe générale d'herbicides nommés cyclohexanédiones. Son principal mode d'action se caractérise par l'inhibition de l'enzyme acétyl CoA carboxylase (ACCase), ce qui affecte la biosynthèse des acides gras et le métabolisme des lipides. De plus, la tépraloxydime bloque les fonctions de la membrane cellulaire et affecte le processus de division cellulaire. En l'espace de quelques jours, les espèces sensibles de graminées cessent de croître et de se développer. Les nouvelles feuilles jaunissent après une période de 7 à 21 jours, et certaines espèces de graminées acquièrent une coloration rougeâtre. Des taches nécrotiques apparaissent ensuite sur les feuilles, et la mort s'ensuit.

7.1.3 Cultures

Le demandeur a soumis des données appuyant l'utilisation de la tépraloxydime dans les cultures de lin, de pois secs et de lentilles.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

7.1.4.1 Equinox EC + adjuvant Dash HC

Le demandeur a soumis des données sur l'efficacité des préparations contre les graminées adventices. Il a obtenu ces données dans le cadre d'essais réalisés sur les cinq cultures suivantes : canola, moutarde, lin, pois secs et lentilles. L'Agence a utilisé les données générées sur chacune de ces cultures pour évaluer l'efficacité de la tépraloxydime, puisque ces données appuient l'allégation globale de suppression des mauvaises herbes identifiées.

7.1.4.1.1 Folle avoine (*Avena fatua*)

Les données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression de la folle avoine proviennent d'un total de 92 essais menés sur quatre ans dans les Provinces des Prairies sur cinq types de cultures (canola, moutarde, lin, pois secs et lentilles). Le degré moyen de suppression était de 92 % à la mi-saison (< 40 JAT) et de 94 % en fin de saison (> 40 JAT) (tableau 7.1.4.1.1.1).

D'après les données sur l'efficacité, le degré de suppression de la folle avoine était semblable dans chacune des cultures à l'essai (tableau 7.1.4.1.1.2).

La dose d'application de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC assure un degré de suppression acceptable de la folle avoine.

Tableau 7.1.4.1.1.1 Suppression de la folle avoine dans l'ensemble des cultures visées

Traitement	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données dans chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	64	15	2	2	92	83
	fin de saison	73	11	2		94	86

Tableau 7.1.4.1.1.2 Suppression de la folle avoine dans diverses cultures au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC

Culture	Nb d'essais / nb d'années / nb d'endroits	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Canola	35 / 3 / 20	mi-saison	25	5		2	91	32
		fin de saison	28	5			94	33
Moutarde	7 / 2 / 5	mi-saison	5	1			94	6
		fin de saison	7				98	7
Lin	23 / 3 / 15	mi-saison	15	4	2		91	21
		fin de saison	18	1	1		95	20
Pois secs	15 / 3 / 10	mi-saison	11	2			93	13
		fin de saison	10	3	1		93	14
Lentilles	12 / 3 / 8	mi-saison	8	3			93	11
		fin de saison	10	2			94	12

7.1.4.1.2 Sétaire verte (*Setaria viridis*)

Les données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression de la sétaire verte proviennent d'un total de 61 essais menés sur quatre ans dans les Provinces des Prairies sur cinq types de cultures (canola, moutarde, lin, pois secs et lentilles). Le degré moyen de suppression était de 93 % à la mi-saison (< 40 JAT) et de 94 % en fin de saison (> 40 JAT) (tableau 7.1.4.1.2.1).

D'après les données sur l'efficacité, le degré de suppression de la sétaire verte était semblable dans chacune des cultures à l'essai (tableau 7.1.4.1.2.2).

La dose d'application de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v adjuvant Dash HC assure un degré de suppression acceptable de la sétaire verte.

Tableau 7.1.4.1.2.1 Suppression de la sétaire verte dans l'ensemble des cultures visées

Traitement	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	44	14			93	58
	fin de saison	43	9			94	52

Tableau 7.1.4.1.2.2 Suppression de la sétaire verte dans diverses cultures au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC

Culture	Nb d'essais / nb d'années / nb d'endroits	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60%		
Canola	19 / 3 / 10	mi-saison	15	4			94	19
		fin de saison	16	2			95	18
Moutarde	6 / 2 / 4	mi-saison	4	2			94	6
		fin de saison	4	1			94	5
Lin	19 / 3 / 12	mi-saison	13	4			93	17
		fin de saison	13	4			94	17
Pois secs	10 / 3 / 8	mi-saison	8	2			93	10
		fin de saison	7	1			94	8
Lentilles	7 / 4 / 4	mi-saison	4	2			93	6
		fin de saison	3	1			94	4

7.1.4.1.3 Orge spontané (*Hordeum vulgare*)

Les données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression de l'orge spontané proviennent d'un total de 85 essais menés sur quatre ans dans les Provinces des Prairies sur cinq types de cultures (canola, moutarde, lin, pois secs et lentilles). Le degré moyen de suppression était de 90 % à la mi-saison (< 40 JAT) et de 93 % en fin de saison (> 40 JAT) (tableau 7.1.4.1.3.1).

D'après les données sur l'efficacité, le degré de suppression de l'orge spontané était semblable dans chacune des cultures traitées (tableau 7.1.4.1.3.2).

La dose d'application de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v adjuvant Dash HC assure un degré de suppression acceptable de l'orge spontané.

Tableau 7.1.4.1.3.1 Suppression de l'orge spontané dans l'ensemble des cultures visées

Traitement	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	53	16	14	1	90	84
	fin de saison	55	17	5		93	77

Tableau 7.1.4.1.3.2 Suppression de l'orge spontané dans des cultures précises au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC

Culture	Nb d'essais / nb d'années / nb d'endroits	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Canola	29 / 3 / 16	mi-saison	20	4	4	1	90	29
		fin de saison	21	6	1		92	28
Moutarde	8 / 2 / 5	mi-saison	6	1	1		93	8
		fin de saison	7	1			96	8
Lin	21 / 3 / 15	mi-saison	12	4	5		88	21
		fin de saison	13	2	1		93	16
Pois secs	14 / 3 / 9	mi-saison	9	3	1		92	13
		fin de saison	6	5	1		92	12
Lentilles	13 / 4 / 8	mi-saison	6	4	3		89	13
		fin de saison	8	3	2		91	13

7.1.4.1.4 Blé spontané (*Triticum aestivum*)

Les données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression du blé spontané proviennent d'un total de 81 essais menés sur quatre ans dans les Provinces des Prairies sur cinq types de cultures (canola, moutarde, lin, pois secs et lentilles). Le degré moyen de suppression était de 92 % à la mi-saison (< 40 JAT) et de 93 % en fin de saison (> 40 JAT) (tableau 7.1.4.1.4.1).

D'après les données sur l'efficacité, le degré de suppression de l'orge spontané était semblable dans chacune des cultures traitées (tableau 7.1.4.1.4.2).

La dose d'application de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC assure un degré de suppression acceptable du blé spontané.

Tableau 7.1.4.1.4.1 Suppression du blé spontané dans l'ensemble des cultures

Traitement	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette de suppression				Degré moyen de suppression en %	n
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	64	9	5	1	92	79
	fin de saison	56	13	4		93	73

Tableau 7.1.4.1.4.2 Suppression du blé spontané dans diverses cultures au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC

Culture	Nb d'essais / nb d'années / nb d'endroits	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Canola	26 / 3 / 15	mi-saison	20	4	1	1	91	26
		fin de saison	18	7			93	25
Moutarde	8 / 2 / 5	mi-saison	7	1			95	8
		fin de saison	7				98	7
Lin	21 / 3 / 13	mi-saison	18	1	2		92	21
		fin de saison	13	3	1		94	17
Pois secs	15 / 3 / 10	mi-saison	11	2			94	13
		fin de saison	10	3			94	13
Lentilles	11 / 4 / 8	mi-saison	8	1	2		92	11
		fin de saison	8		3		89	11

7.1.4.1.5 Chiendent (*Agropyron repens*)

Les données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression du chiendent proviennent d'un total de 26 essais menés sur trois ans dans les Provinces des Prairies sur trois types de cultures (canola, lin et pois secs). Le degré moyen de suppression était de 87 % à la mi-saison (< 40 JAT) et de 81 % en fin de saison (> 40 JAT) (tableau 7.1.4.1.5.1). D'après les données sur l'efficacité, le degré de suppression de l'orge spontané était semblable dans chacune des cultures à l'essai (tableau 7.1.4.1.5.2).

Le projet d'étiquette indique que le chiendent ne repoussera pas de façon abondante pendant les six à huit premières semaines après le traitement. Par conséquent, en se fondant sur cette caractéristique et sur l'évaluation des données sur l'efficacité fournies pour appuyer l'allégation de suppression du chiendent, l'Agence estime qu'il est acceptable que le chiendent figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC pour la dose demandée de 50 g m.a./ha + 0,62 % v/v Dash HC.

Tableau 7.1.4.1.5.1 Suppression du chiendent dans l'ensemble des cultures visées au moyen d'une dose de 33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC et d'une dose de 50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC

Traitement	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	2	1	2	1	76	6
	fin de saison	1		1	2	64	4
50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	mi-saison	9	9	1	1	87	20
	fin de saison	5	9	5	2	81	21

Tableau 7.1.4.1.5.2 Suppression du chiendent dans des cultures précises au moyen d'une dose de 33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC et d'une dose de 50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC

Culture	Nb d'essais / nb d'années / nb d'endroits	Dose d'application	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
				90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Canola	12 / 2 / 11	33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	1			1	70	2
			fin de saison					—	—
		50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	mi-saison	4	5			88	9
			fin de saison	3	4	3		85	10
Lin	11 /2 / 10	33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	1		1		75	2
			fin de saison				2	45	2
		50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	mi-saison	5	2	1	1	85	9
			fin de saison	2	4	1	2	79	9
Pois secs	3 / 3 / 2	33 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison		1	1		82	2
			fin de saison	1		1		84	2
		50 g m.a. tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	mi-saison		2			85	2
			fin de saison		1	1		75	2

7.1.4.2 Détermination de la plus faible dose efficace (PFDE)

Les données sur l'efficacité indiquent que l'application d'une dose de 33 g m.a./ha + 0,41 % v/v Dash HC assure un degré de suppression acceptable des graminées adventices annuelles figurant sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC, et qu'une dose inférieure à 33 g m.a./ha peut éventuellement assurer un degré de suppression acceptable desdites graminées.

Les doses examinées étaient de 20 et 25 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 à 0,50 % v/v Dash HC.

Les données fournies par le demandeur pour appuyer l'efficacité de la dose de 20 g m.a/ha proviennent d'un total de sept essais menés sur deux ans dans les Provinces des Prairies (tableau 7.1.4.2.1).

Tableau 7.1.4.2.1 Suppression des graminées adventices annuelles au moyen d'une dose de 20 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 à 0,50 % v/v Dash HC

Graminée	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				n	Degré moyen de suppression en %
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Sétaire verte	14 – 40 JAT	2	1	2		5	86
	≥ 41 JAT	2		3		5	83
Orge spontané	14 – 40 JAT	4	2	1		7	86
	≥ 41 JAT	3	1	3		7	83
Blé spontané	14 – 40 JAT	1	2	1		4	79
	≥ 41 JAT	1		4		5	70
Folle avoine	14 – 40 JAT	2	2	2		6	83
	≥ 41 JAT	2		4		6	81

Les données indiquent que l'application d'une dose de 20 g m.a./ha d'Equinox EC et de 0,41 à 0,50 % v/v de Dash HC assure un degré inconstant de suppression de la sétaire verte, de l'orge spontané et de la folle avoine. Dans environ la moitié des essais, cette dose a supprimé moins de 80 % de ces mauvaises herbes. Les données indiquent que cette dose n'est pas suffisante pour supprimer le blé spontané.

D'après les données fournies, l'application d'une dose de 20 g m.a./ha d'herbicide Equinox EC et de 0,41 à 0,50 % v/v d'adjuvant Dash HC ne permet pas de supprimer de façon constante et acceptable les graminées adventices annuelles que le demandeur souhaite énumérer sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC.

Les données fournies pour appuyer l'efficacité d'une dose de 25 g m.a./ha d'Equinox EC proviennent d'un ensemble de quatre essais menés dans quatre endroits dans les Provinces des Prairies au cours d'une période d'un an (tableau 7.1.4.2.2). Ces données indiquent que l'application d'une dose de 25 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC peut éventuellement assurer un degré de suppression à la fois constant et acceptable des graminées annuelles que le demandeur souhaite énumérer sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC. Toutefois, l'Agence estime qu'une décision réglementaire doit être fondée sur des données provenant de plus de quatre essais.

Tableau 7.1.4.2.2 Suppression des graminées adventices annuelles au moyen d'une dose de 25 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC

Graminée	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				n	Degré moyen de suppression en %
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Sétaire verte	14 – 40 JAT	2				2	91
	≥ 41 JAT	1				1	100
Orge spontané	14 – 40 JAT	2	2			4	90
	≥ 41 JAT	2	2			4	89
Blé spontané	14 – 40 JAT	2	2			4	89
	≥ 41 JAT	2	1	1		4	89
Folle avoine	14 – 40 JAT	3	1			4	93
	≥ 41 JAT	4				4	96

Les données contenaient également les résultats d'essais sur l'efficacité de l'herbicide Equinox EC à la dose de 25 g m.a./ha utilisé conjointement à des adjuvants autres que le Dash HC : le Merge et le Amigo. Les résultats des essais sur l'efficacité de l'herbicide Equinox EC à la dose de 25 g m.a./ha avec chacun des adjuvants figurent dans le tableau 7.1.4.2.3. Les résultats de ces essais confirment que l'application de l'herbicide Equinox EC à la dose de 25 g m.a./ha peut éventuellement assurer un degré de suppression à la fois constant et acceptable des graminées annuelles qui figurent sur l'étiquette de l'Equinox EC. Toutefois, ces données ne peuvent être utilisées pour appuyer la demande d'homologation de la dose de 25 g m.a./ha d'Equinox EC, puisque les adjuvants utilisés n'étaient pas le Dash HC, tel que requis sur l'étiquette de l'herbicide.

Tableau 7.1.4.2.3 Suppression des graminées adventices annuelles au moyen d'une dose de 25 g m.a./ha Equinox EC + adjuvant

Les adjuvants testés étaient le Merge à 1,0 % v/v, le Amigo à 0,5 % v/v ou le Dash HC à 0,41 % v/v

Graminée	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				n	Degré moyen de suppression en %
		90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Sétaire verte	14 – 40 JAT	7	5	1		13	88
	≥ 41 JAT	9	1	1		11	94
Orge spontané	14 – 40 JAT	5	11	1	1	18	86
	≥ 41 JAT	11	2	2	1	16	89
Blé spontané	14 – 40 JAT	7	9	2		18	87
	≥ 41 JAT	11	2	2	1	16	90
Folle avoine	14 – 40 JAT	15	10	3		28	89
	≥ 41 JAT	20	1	1		22	94

En raison du caractère limité des données provenant des essais sur l'efficacité de l'herbicide Equinox EC à une dose de 25 g m.a./ha + 0,41 % v/v Dash HC et des essais sur l'efficacité de l'Equinox EC à une dose de 25 g m.a./ha + autres adjuvants, le demandeur devra fournir des données additionnelles afin que l'Agence puisse évaluer adéquatement l'efficacité de l'Equinox EC à des doses inférieures à 33 g m.a./ha. On devrait évaluer les doses de 25 et de 30 g m.a./ha afin de déterminer la plus faible dose efficace contre les mauvaises herbes annuelles qui figurent sur l'étiquette de l'Equinox EC.

7.1.4.3 Mélanges en cuve

7.1.4.3.1 Application d'Equinox EC + Dash HC + Buctril M (MCPA + bromoxynil) dans les cultures de lin

Les données que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation d'efficacité de ce mélange en cuve proviennent d'un ensemble de 14 essais menés sur 3 ans. Les essais ont testé l'efficacité d'un traitement d'Equinox EC à 33 g m.a./ha + Dash HC à 0,41 % v/v + Buctril M à 560 g m.a./ha et d'un traitement parallèle d'Equinox EC à 33 g m.a./ha + Dash HC à 0,41 % v/v.

D'après les données, le mélange en cuve est efficace contre toutes les graminées adventices annuelles qui figurent sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC, et il présente un degré de suppression semblable à celui qu'offre l'herbicide Equinox EC employé seul (tableau 7.1.4.3.1.1). De plus, le mélange en cuve est efficace contre les dicotylédones qui figurent sur l'étiquette du produit Buctril M, et il présente un degré de suppression semblable à celui qu'offre le produit Buctril M utilisé seul (tableau 7.1.4.3.1.2).

En se fondant sur l'évaluation des données sur l'efficacité que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation de suppression des graminées adventices annuelles et des dicotylédones au moyen du mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Buctril M, l'Agence estime qu'il est acceptable que le nom de ce mélange en cuve figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC pour les doses demandées.

Tableau 7.1.4.3.1.1 Suppression des graminées adventices annuelles dans les cultures de lin au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC et d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M

Graminée	Dose d'application	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Sétaire verte	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	7	4			91	11
		fin de saison	8	1	1		93	10
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	8	3			93	11
		fin de saison	8	1			96	9
Orge spontané	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	6	4			92	10
		fin de saison	7	2			94	9
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	5	3	2		90	10
		fin de saison	7				97	7

Graminée	Dose d'application	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Blé spontané	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	6	4			92	10
		fin de saison	8	1			94	9
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	9	1			93	10
		fin de saison	8	1			96	9
Folle avoine	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC+ 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	9	3	1		91	13
		fin de saison	11		1		93	12
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	9	4			92	13
		fin de saison	10	1			96	11

Tableau 7.1.4.3.1.2 Suppression des dicotylédones dans les cultures de lin au moyen d'une dose de 50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M et d'une dose de 560 g m.a./ha Buctril M seul

Dicotylédone	Traitement (g m.a./ha)	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Renouée liseron	50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	2		4	1	77	7
		fin de saison	1	1	4	1	69	7
	560 g m.a/ha Buctril M	mi-saison	5	1	4		83	10
		fin de saison	3	3	3	1	74	10

Dicotylédone	Traitement (g m.a./ha)	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Amarante réfléchie	50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a/ha Buctril M	mi-saison		1	4	2	65	7
		fin de saison	1		2	3	54	6
	560 g Buctril M	mi-saison		2	5	1	69	8
		fin de saison	1	2		4	55	7
Moutarde sauvage	50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	4	1			94	5
		fin de saison	2	1	1		90	4
	560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	5	1			94	6
		fin de saison	4		1		91	5
Canola spontané	50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	1	2			88	3
		fin de saison	1	1	1		82	3
	560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	2	2			89	4
		fin de saison	1	2	1		84	4
Chénopode blanc	50 g/ha tépraloxydime + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	3	1			94	4
		fin de saison	4				98	4
	560 g m.a./ha Buctril M	mi-saison	4				95	4
		fin de saison	4				97	4

7.1.4.3.2 Equinox EC + Dash HC + Flaxmax (MCPA + clopyralide) dans les cultures de lin

Les données que le demandeur a fournies pour appuyer l'allégation d'efficacité de ce mélange en cuve proviennent d'un total de huit essais menés au cours d'une période d'un an. Les essais ont comparé l'efficacité d'un traitement de 33 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax et d'un traitement parallèle de 33 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC.

D'après les données, le mélange en cuve est efficace contre toutes les graminées adventices annuelles qui figurent sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC, et il présente un degré de suppression semblable à celui qu'offre l'herbicide Equinox EC employé seul (tableau 7.1.4.3.2.1). De plus, le mélange en cuve est efficace contre les dicotylédones qui figurent sur l'étiquette du produit Flaxmax, et il présente un degré de suppression semblable à celui qu'offre le Flaxmax utilisé seul (tableau 7.1.4.3.2.2).

En se fondant sur l'évaluation des données que le demandeur a fournies pour démontrer l'efficacité du mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax, l'Agence estime qu'il est acceptable que le nom de ce mélange en cuve figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC pour la dose demandée.

Tableau 7.1.4.3.2.1 Suppression des graminées adventices annuelles dans les cultures de lin au moyen d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC et d'une dose de 33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax

Graminée	Dose d'application	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Sétaire verte	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	2	3			87	5
		fin de saison	1	3	1		87	5
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	3	2			92	5
		fin de saison	2	3			90	5
Orge spontané	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	2	2	1		85	5
		fin de saison	2	2	1		87	5
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	2		3		81	5
		fin de saison	3	1	1		89	5
Blé spontané	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	3	3	2		86	8
		fin de saison	3	4	1		88	8
	33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	mi-saison	5	1	2		87	8
		fin de saison	3	3	1		91	7

Graminée	Dose d'application	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Folle avoine	33 g tépraloxydime/ha + 0.41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	4	2	1		89	7
		fin de saison	5	1	1		92	7
	33 g tépraloxydime/ha + 0.41 % v/v Dash HC	mi-saison	4	1	2		87	7
		fin de saison	6		1		94	7

Tableau 7.1.4.3.2.2 Suppression des dicotylédones dans les cultures de lin au moyen d'une dose de 50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax et d'une dose de 660 g m.a./ha Flaxmax seul

Dicotylédone	Traitement (g m.a./ha)	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Renouée liseron	50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	2	2	3		84	7
		fin de saison	4	1	2		88	7
	660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	3	2	2		85	7
		fin de saison	4		3		86	7
Moutarde sauvage	50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	3	2			93	5
		fin de saison	4				95	4
	660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	4	1			93	5
		fin de saison	3	2			95	5
Amarante à racine rouge ou réfléchie	50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison		1	6		73	7
		fin de saison		1	3	2	69	6
	660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison		2	5		74	7
		fin de saison		2	2	3	66	7

Dicotylédone	Traitement (g m.a./ha)	Moment de l'évaluation	Nombre de points de données pour chaque fourchette d'efficacité				Degré moyen de suppression en %	n
			90 – 100 %	80 – 89 %	60 – 79 %	< 60 %		
Chénopode blanc	50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	3	1			95	4
		fin de saison	4				98	4
	660 g m.a./ha Flaxmax	mi-saison	4				95	4
		fin de saison	4				98	4

7.1.5 Volume total de pulvérisation

D'après les données sur l'efficacité fournies par le demandeur, le mélange herbicide Equinox EC + adjuvant Dash HC doit être dilué dans un volume de 100 L/ha avant la pulvérisation.

7.2 Phytotoxicité pour les plantes ciblées (y compris divers cultivars) ou les produits végétaux ciblés

7.2.1 Application d'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de lin

On propose d'utiliser la PC Equinox EC comme herbicide de postlevée dans les cultures de lin, et ce, entre la levée et l'atteinte d'une hauteur de 35 cm. La dose d'application maximale (1×) est de 0,25 L/ha (50 g m.a./ha) + 0,62 % v/v Dash HC.

Les données, qui proviennent d'un total de 52 essais réalisés sur 10 variétés au cours d'une période de 8 ans dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance des cultures de lin à l'herbicide Equinox EC. Entre autres, on a testé une variété de lin à faible teneur d'acide linolénique et une autre variété tolérante à la sulfonylurée.

D'après les données, les cultures de lin présentent un degré de tolérance acceptable à l'Equinox EC + Dash HC à la dose d'application maximale demandée, de même qu'à la dose 2× (tableau 7.2.1.1).

D'après les données sur le rendement, les cultures traitées à l'Equinox EC + Dash HC à la dose maximale demandée ainsi qu'à la dose 2× présentent un meilleur rendement que les cultures non traitées (tableau 7.2.1.2).

En se fondant sur l'évaluation des données fournies sur la tolérance et le rendement des cultures de lin, l'Agence estime qu'il est acceptable que le lin figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC en tant qu'espèce tolérante à la dose maximale demandée de 50 g m.a./ha + 0,62 % v/v Dash HC.

Tableau 7.2.1.1 Tolérance des cultures de lin au tépraloxydime + Dash HC

Traitement	JAT	Taux d'endommagement de la culture				n	Moyenne
		0 %	< 5 %	5 – 10 %	> 10 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC	1 – 14	14	4	3		21	1.6
	15 – 31	19	2	0		21	0.3
	32 – 80	17	1	2		20	0.6
100 g tépraloxydime/ha + 1.24 % v/v Dash HC	1 – 14	12	4	5	2	23	2.6
	15 – 31	19	4	3		26	1.2
	32 – 80	20	3	3		26	0.8

Table 7.2.1.2 Rendement des cultures de lin

Traitement	Rendement (par rapport à la culture témoin non traitée)			n	Rendement moyen (en % du rendement de la culture témoin non traitée)
	> 100 %	100 %	< 100 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC	10	0	2	12	216
100 g tépraloxydime/ha + 1.24 % v/v Dash HC	15	0	4	19	231

7.2.2 Application d'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de pois secs

On propose d'utiliser la PC Equinox EC comme herbicide postlevée dans les cultures de pois secs, et ce, entre la levée et le stade des neuf premières feuilles. La dose d'application maximale (1×) est de 0,25 L/ha (50 g m.a./ha) + 0,62 % v/v Dash HC.

Les données, qui proviennent d'un total de 16 essais réalisés sur 7 variétés au cours d'une période de 3 ans dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance des cultures de pois secs à l'herbicide Equinox EC.

D'après les données sur la tolérance, les cultures de pois secs présentent un degré de tolérance acceptable à l'Equinox EC + Dash HC à la dose d'application maximale demandée de même qu'à la dose 2× (tableau 7.2.2.1). D'après les données sur le rendement, les cultures traitées à l'Equinox EC + Dash HC à la dose maximale demandée ainsi qu'à la dose 2× présentent un meilleur rendement que les cultures non traitées (tableau 7.2.2.2).

En se fondant sur l'évaluation des données que le demandeur a fournies sur la tolérance et le rendement des cultures de pois secs, l'Agence estime qu'il est acceptable que les pois secs figurent sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC en tant qu'espèce tolérante à la dose maximale demandée de 50 g m.a./ha + 0,62 % v/v Dash HC.

Tableau 7.2.2.1 Tolérance des cultures de pois secs au tépraloxydime + Dash HC

Traitement	JAT	Taux d'endommagement de la culture				n	Moyenne
		0 %	< 5 %	5 – 10 %	> 10 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC	1–14	2	6		1	10	4.9
	15–31	5	4		1	10	3.7
	32–80	7	4		0	11	0.7
100 g tépraloxydime/ha + 1.24 % v/v Dash HC	1–14	4	4	1	0	9	2.2
	15–31	7	3			10	0.5
	32–80	4	5			9	0.2

Tableau 7.2.2.2 Rendement des cultures de pois secs

Traitement	Rendement (par rapport à la culture témoin non traitée)			n	Rendement moyen (en % du rendement de la culture témoin non traitée)
	> 100 %	100 %	< 100 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC	5	0	1	6	191
100 g tépraloxydime/ha + 1.24 % v/v Dash HC	5	0	0	5	217

7.2.3 Application de l'Equinox EC + Dash HC dans les cultures de lentilles

On propose d'utiliser la PC Equinox EC comme herbicide postlevée dans les cultures de lentilles, et ce, entre la levée et le stade des neuf premières feuilles. La dose d'application maximale (1×) est de 0,25 L/ha (50 g m.a./ha) + 0,62 % v/v Dash HC.

Les données, qui proviennent d'un total de 13 essais réalisés sur 3 variétés au cours d'une période de 4 ans dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance des cultures de lentilles à l'herbicide Equinox EC.

D'après les données sur la tolérance, les cultures de lentilles présentent un degré de tolérance acceptable à l'Equinox EC + Dash HC à la dose d'application maximale demandée de même qu'à la dose 2× (tableau 7.2.3.1). D'après les données sur le rendement, les cultures traitées à l'Equinox EC + Dash HC à la dose maximale demandée ainsi qu'à la dose 2× présentent un meilleur rendement que les cultures non traitées (tableau 7.2.3.2).

En se fondant sur l'évaluation des données que le demandeur a fournies sur la tolérance et le rendement des cultures de lentilles, l'Agence estime qu'il est acceptable que cette culture figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC à la dose d'application maximale de 50 g m.a./ha + 0,62 % v/v Dash HC.

Tableau 7.2.3.1 Tolérance des cultures de lentilles au tépraloxydime + Dash HC

Traitement	JAT	Taux d'endommagement de la culture				n	Moyenne
		0 %	< 5 %	5 – 10 %	> 10 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	1 – 14	7	2		1	10	3.5
	15 – 31	8		2		10	1.2
	32 – 80	12				12	0
100 g tépraloxydime/ha + 1,24 % v/v Dash HC	1 – 14	4	1	1		6	1,6
	15 – 31	4	1		1	6	2,8
	32 – 80	7				7	0

Tableau 7.2.3.2 Rendement des cultures de lentilles

Traitement	Rendement (par rapport à la culture témoin non traitée)			n	Rendement moyen (en % du rendement de la culture témoin non traitée)
	> 100 %	100 %	< 100 %		
50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC	5	0	1	6	198
100 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC	6	0	0	6	302

7.2.4 Application du mélange Equinox EC + Dash HC + Buctril M (MCPA + bromoxynil) dans les cultures de lin

Les données, qui proviennent d'un total de 13 essais réalisés sur 5 variétés de lin au cours d'une période de 3 ans dans neuf endroits dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance du lin au mélange en cuve à une dose de 33 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a. Buctril M. D'autres données, qui proviennent d'un total de 9 essais réalisés sur 5 variétés au cours d'une période de 2 ans dans 7 endroits dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance du lin au mélange en cuve à une dose de 50 g m.a./ha Equinox EC + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a. Buctril M.

D'après les données sur la tolérance, les cultures de lin présentent un degré de tolérance acceptable au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Buctril M aux doses d'application demandées. Ces mêmes données ont également indiqué que l'application de doses dépassant la dose demandée entraîne une légère augmentation des taux d'endommagement des cultures; ces taux demeurent toutefois acceptables (tableau 7.2.4.1). D'après les données sur le rendement, les cultures traitées au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Buctril M aux doses demandées, ainsi qu'à des doses supérieures, présentent un meilleur rendement que les cultures non traitées (tableau 7.2.4.2).

En se fondant sur l'évaluation des données que le demandeur a fournies sur la tolérance et le rendement des cultures de lin au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Buctril M, l'Agence estime qu'il est acceptable que le nom de ce mélange en cuve figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC pour les doses demandées.

Tableau 7.2.4.1 Tolérance des cultures de lin au mélange en cuve tépraloxydime + Dash HC + Buctril M

Traitement	JAT	Taux d'endommagement des cultures				n	Moyenne
		0%	<5	5–10%	>10%		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	1 – 14	3	6	3		12	26
	15 – 31	8	4			12	6
	32 – 80	8	2	2		12	14
50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	1 – 14	1	6	1		8	26
	15 – 31	5	3			8	11
	32 – 80	3	4	1		8	18
66 g tépraloxydime/ha + 0,82 % v/v Dash HC + 1120 g m.a./ha Buctril M	1 – 14	1		1	2	4	123
	15 – 31	1		1	2	4	84
	32 – 80	2	1	1		4	25

Tableau 7.2.4.2 Rendement des cultures de lin

Traitement	Rendement (par rapport à la culture témoin non traitée)			n	Rendement moyen (en % du rendement de la culture témoin non traitée)
	> 100%	100%	< 100%		
33 g tépraloxydime/ha + 0,41 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	8	0	2	10	229
50 g tépraloxydime/ha + 0,62 % v/v Dash HC + 560 g m.a./ha Buctril M	6	0	0	6	228
66 g tépraloxydime/ha + 0,82 % v/v Dash HC + 1120 g m.a./ha Buctril M	3	0	1	4	347

7.2.5 Application du mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax (MCPA + clopyralid) dans les cultures de lin

Les données, qui proviennent d'un total de 8 essais réalisés sur 2 variétés de lin au cours d'une période d'un an dans 7 endroits dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance du lin à ce mélange en cuve à une dose de 33 g m.a./ha Equinox EC + 0,41 % v/v Dash HC + 660 g m.a. Flaxmax. D'autres données, qui proviennent d'un total de neuf essais réalisés sur cinq variétés au cours d'une période de deux ans dans sept endroits dans les Provinces des Prairies, ont démontré la tolérance du lin au mélange en

cuve à une dose de 50 g m.a./ha Equinox EC + 0,62 % v/v Dash HC + 660 g m.a. Flaxmax.

D'après les données sur la tolérance, les cultures de lin présentent un degré de tolérance acceptable au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax aux doses d'application demandées. Ces mêmes données ont également indiqué que l'application de doses dépassant la dose demandée entraîne une légère augmentation du taux d'endommagement des cultures, bien que ces taux demeurent acceptables (tableau 7.2.5.1). D'après les données sur le rendement, les cultures traitées au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax aux doses demandées, ainsi qu'à des doses supérieures, présentent un meilleur rendement que les cultures non traitées (tableau 7.2.5.2).

En se fondant sur l'évaluation des données que le demandeur a fournies sur la tolérance et le rendement des cultures de lin au mélange en cuve Equinox EC + Dash HC + Flaxmax, l'Agence estime qu'il est acceptable que le nom de ce mélange figure sur l'étiquette de l'herbicide Equinox EC pour les doses demandées.

Tableau 7.2.5.1 Tolérance des cultures de lin au mélange en cuve tépraloxydime + Dash HC + Flaxmax

Traitement	JAT	Taux d'endommagement des cultures				n	Moyenne
		0 %	< 5 %	5 – 10 %	> 10 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0.41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	1 – 14	1	1	3	1	6	6.2
	15 – 31	3	5			8	1.5
	32 – 80	5	2	1		8	0.9
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	1 – 14	3	3	2		8	2.5
	15 – 31	6	1	1		8	0.8
	32 – 80	6	1	1		8	1.1
66 g tépraloxydime/ha + 0.82 % v/v Dash HC + 1320 g m.a./ha Flaxmax	1 – 14	0	1	1	6	8	16.5
	15 – 31	1	1	4	2	8	8.2
	32 – 80	1	6	1		8	2.7

Tableau 7.2.5.2 Rendement des cultures de lin

Traitement	Rendement (par rapport à la culture témoin non traitée)			n	Rendement moyen (en % du rendement de la culture témoin non traitée)
	> 100 %	100 %	< 100 %		
33 g tépraloxydime/ha + 0.41 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	6		1	7	260
50 g tépraloxydime/ha + 0.62 % v/v Dash HC + 660 g m.a./ha Flaxmax	5		1	6	229
66 g tépraloxydime/ha + 0.82 % v/v Dash HC + 1320 g m.a./ha Flaxmax	5	1	1	7	260

7.3 Observations d'effets secondaires non voulus

7.3.1 Incidence sur les cultures successives

Les produits contenant de l'acétyl CoA carboxylase (ACCase) subissent un processus de photodégradation rapide dans l'eau et le sol, de même qu'un processus de dégradation microbienne. De par leur courte demi-vie, ces herbicides présentent une faible activité résiduelle et ne rendent pas nécessaire la rotation des cultures l'année suivant l'application (tableau 7.3.1.1).

Tableau 7.3.1.1 Recommandations en matière de rotation des cultures après application d'herbicides homologués contenant de l'ACCase

Herbicide	Restrictions l'année suivant l'application*
Séthoxydime	Aucune
Cléthodime	Aucune
Tralkoxydime	Aucune
Quizalofop	Aucune
Diclofop	Aucune
Fluazifop	Aucune
Fénoxaprop	Aucune
Clodinafop	Aucune

* Renseignements figurant sur les étiquettes respectives des produits

Cinq études comprenant deux essais chacune ont examiné l'incidence de la tépraloxydime sur des plants de maïs cultivé, de sorgho, d'herbe du Soudan et de riz rouge aux moments suivants avant la mise en terre : 0 JAT, une semaine après le traitement (SAT), deux SAT et quatre SAT (tableaux 7.3.1.2 à 7.3.1.6).

On a observé une certaine constance dans les réactions des diverses cultures susmentionnées à l'herbicide Equinox EC avant la mise en terre. Suite à la mise en terre de 0 à 7 JAT, tous les plants qui avaient été traités avec des doses plus élevées que les doses demandées, soit 100 g m.a./ha (2× maximum) et 200 g m.a./ha (4× maximum), étaient visiblement endommagés. Toutefois, lorsqu'on mettait les plants en terre de 14 à 28 JAT, l'endommagement était minime, même aux doses plus élevées de 100 g m.a./ha et 200 g m.a./ha.

D'après les résultats, lorsque les plants sont traités à la dose maximale demandée de 50 g m.a./ha puis mis en terre de 7 à 14 JAT, l'endommagement visible est minime ou nul.

Ces données confirment que l'herbicide Equinox EC ne présente pratiquement aucune activité résiduelle dans le sol et qu'il est donc semblable aux autres produits contenant de l'ACCase.

En se fondant sur les observations ci-dessus, l'Agence imposera un délai d'au moins 14 jours entre l'application de l'Equinox EC et la nouvelle mise en terre de cultures de graminées ou de céréales. On recommande de labourer la terre à une profondeur d'au moins 10 cm sept jours avant la mise en terre. Aucune autre rotation des cultures n'est nécessaire.

Tableau 7.3.1.2 Endommagement des plants de maïs cultivé mis en terre 0, 7, 14 et 28 jours après l'application de diverses doses de tépraloxydime — essai numéro 1

Tépraloxydime (g m.a./ha)	Nombre de jours entre le traitement et la mise en terre			
	0	7	14	28
Maïs cultivé : évaluation visuelle 20 jours après la mise en terre				
50	3	0	0	0
100	22	1	0	0
200	42	7	0	0
Maïs cultivé : évaluation visuelle 35 jours après la mise en terre				
50	2	0	1	0
100	3	0	1	0
200	10	2	1	0

Tableau 7.3.1.3 **Endommagement des plants d'herbe du Soudan mis en terre 0, 7, 14 et 28 jours après l'application de diverses doses de tépraloxydime — essai numéro 2**

Tépraloxydime (g m.a./ha)	Nombre de jours entre le traitement et la mise en terre			
	0	7	14	28
Herbe du Soudan : évaluation visuelle 20 jours après la mise en terre				
50	27	3	0	0
100	62	11	5	0
200	84	50	2	2
Herbe du Soudan : évaluation visuelle 35 jours après la mise en terre				
50	11	0	10	0
100	26	3	10	0
200	49	23	2	0

Tableau 7.3.1.4 **Endommagement des plants de riz rouge mis en terre 0, 7, 14 et 28 jours après l'application de diverses doses de tépraloxydime — essai numéro 3**

Tépraloxydime (g m.a./ha)	Nombre de jours entre le traitement et la mise en terre			
	0	7	14	28
Riz rouge : évaluation visuelle de 7 à 8 jours après la mise en terre				
50	0	0	0	0
100	10	3	0	0
200	45	10	3	0
Riz rouge : évaluation visuelle de 18 à 20 jours après la mise en terre				
50	7	0	0	0
100	45	10	0	0
200	90	15	0	0
Riz rouge : évaluation visuelle de 28 à 34 jours après la mise en terre				
50	0	0	0	0
100	33	0	0	0
200	50	0	0	0

Tableau 7.3.1.5 **Endommagement des plants de sorgho mis en terre 0, 7, 14 et 28 jours après l'application de diverses doses de tépraloxydime — essai numéro 4**

Tépraloxydime (g m.a./ha)	Nombre de jours entre le traitement et la mise en terre			
	0	7	14	28
Sorgho : évaluation visuelle de 7 à 8 jours après la mise en terre				
50	2	0	0	0
100	4	0	0	0
200	32	0	0	0
Sorgho : évaluation visuelle de 18 à 20 jours après la mise en terre				
50	8	7	0	0
100	10	10	0	0
200	44	26	1	0
Sorgho : évaluation visuelle de 28 à 34 jours après la mise en terre				
50	5	3	1	0
100	11	9	1	0
200	30	22	1	1

Tableau 7.3.1.6 **Endommagement des plants de maïs cultivé mis en terre 0, 7, 14 et 28 jours après l'application de diverses doses de tépraloxydime — essai numéro 5**

Tépraloxydime (g m.a./ha)	Nombre de jours entre le traitement et la mise en terre			
	0	7	14	28
Maïs cultivé : évaluation visuelle de 7 à 8 jours après la mise en terre				
50	0	0	0	0
100	0	0	0	0
200	0	0	0	0
Maïs cultivé : évaluation visuelle de 18 à 20 jours après la mise en terre				
50	2	0	0	0
100	3	0	0	0
200	3	7	2	0
Maïs cultivé : évaluation visuelle de 28 à 34 jours après la mise en terre				
50	2	0	0	0
100	2	0	0	0
200	3	7	1	0

7.4 Aspects économiques

Le lin, les pois secs et les lentilles sont des cultures importantes au Canada. La production de chacune de ces cultures en 2000 figure au tableau 7.4.1. Les pertes de rendement dues aux infestations de graminées adventices peuvent être considérables. Le tableau 7.4.2 fourni par le demandeur présente les pertes potentielles de rendement dues à diverses graminées adventices à différentes densités.

La suppression des graminées adventices dans les cultures de lin, de pois secs et de lentilles dans l'Ouest canadien est essentielle si l'on veut maximiser les rendements et minimiser la quantité d'impuretés lors de la récolte.

Tableau 7.4.1 Récoltes de lin, de pois secs et de lentilles au Canada en 2000

Culture	Récoltes (tonnes)
Lin	694 000
Pois secs	2 864 000
Lentilles	914 000

Tableau 7.4.2 Cultures de lin : pertes de rendement potentielles (en pourcentage) dues aux graminées adventices

Graminées	Densité des graminées — Nombre par mètre carré				
	2	20	30	50	200
Sétaire verte	s. o.	s. o.	s. o.	Perte de 3 %	Perte de 10 %
Orge spontané	Perte de 12 %	Perte de 21 %	Perte de 28 %	Perte de 34 %	Perte de 39 %
Blé spontané	Perte de 11 %	Perte de 18 %	Perte de 24 %	Perte de 29 %	Perte de 33 %
Folle avoine	Perte de 8 %	Perte de 12 %	Perte de 15 %	Perte de 17 %	Perte de 19 %

7.5 Pérennité

7.5.1 Recensement des solutions de rechange

7.5.1.1 Méthodes de lutte non chimique

Les méthodes de lutte non chimique contre les mauvaises herbes sont le labour et la rotation des cultures. L'utilisation de l'herbicide Equinox EC en traitement post-levée n'exclut pas le labour. Les données n'indiquent aucune restriction en matière de remise en culture, ce qui signifie que de nombreuses cultures peuvent être semées l'année suivant le traitement.

7.5.1.2 Méthodes de lutte chimique

Le traitement à l'Equinox EC n'exclut pas l'utilisation séquentielle d'autres herbicides ayant un mode d'action différent pour la lutte contre les mauvaises herbes annuelles et vivaces que le produit seul ou le mélange en cuve ne suffit pas à supprimer.

Il existe de nombreux herbicides contre les graminées et les dicotylédones indésirables; ces produits ont divers modes d'action et peuvent être utilisés seuls ou mélangés en cuve selon diverses combinaisons dans les cultures de lin, de pois secs et de lentilles (tableau 7.5.1.2.1).

Tableau 7.5.1.2.1 Herbicides homologués pour utilisation dans les cultures de lin, de lentilles et de pois secs au Canada

Herbicide	Groupe de l'herbicide (aux fins de la gestion de la résistance)	Lin	Lentilles	Pois secs
Assure	1	x	x	x
Avadex	8	x		x
Edge	3		x	x
Fusion	1	x	x	x
Odyssey	2			x
Poast Ultra	1	x	x	x
Pursuit	2			x
Select	1	x	x	x
Trifluralin	3	x	x	x
Venture	1	x	x	x

7.5.2 Contribution à la réduction de risques

Equinox EC seul pourra supprimer certaines graminées avec une petite quantité de matière active par hectare.

7.5.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle de résistance

En ce qui a trait à l'acquisition possible de résistance aux herbicides, les étiquettes de l'Equinox EC incluent l'énoncé sur la gestion de la résistance qui figure dans la Directive d'homologation intitulée *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides* (DIR99-06) et qui est reproduit ci-dessous.

GESTION DE LA RÉSISTANCE AUX HERBICIDES

Aux fins de la gestion de la résistance, la tépraloxydime est un herbicide du groupe 1. Toute population de mauvaises herbes peut renfermer ou former des plantes naturellement résistantes à la tépraloxydime et à d'autres herbicides du groupe 1. Les biotypes résistants peuvent finir par prédominer au sein de la population si ces herbicides sont utilisés de façon répétée dans un même champ. Il peut exister d'autres mécanismes de résistance sans lien avec le site ou le mode d'action, mais qui sont précises à des composés chimiques individuels, tel que le métabolisme accru. Il est recommandé de suivre des stratégies appropriées de gestion de la résistance.

Pour retarder l'acquisition de la résistance aux herbicides :

- Dans la mesure du possible, alterner les herbicides du groupe 1 avec des herbicides qui appartiennent à d'autres groupes et qui suppriment les mêmes mauvaises herbes au champ.

- Utiliser des mélanges en cuve contenant des herbicides provenant d'un groupe différent, si cet emploi est permis.

- Utiliser les herbicides dans le cadre d'un programme de lutte intégrée comprenant des inspections sur le terrain, des relevés d'utilisations antérieures de pesticides et une rotation des cultures et faisant place à la possibilité d'intégrer des pratiques de labour (ou d'autres méthodes mécaniques) ou des pratiques de lutte culturale, biologique et d'autres formes de lutte chimique.

- Inspecter les populations de mauvaises herbes traitées pour y découvrir les signes de l'acquisition d'une résistance.

- Empêcher la propagation à d'autres champs des mauvaises herbes résistantes en nettoyant le matériel de labour et de récolte et en utilisant des semences non contaminées.

- Pour des cultures précises ou des biotypes de mauvaises herbes, s'adresser au spécialiste local des interventions sur le terrain ou à un conseiller agréé pour toute autre recommandation relative à la gestion de la résistance aux pesticides ou encore à la lutte intégrée contre les mauvaises herbes.

- Pour plus de renseignements ou pour signaler des cas possibles de résistance, s'adresser au représentant de BASF ou appeler BASF au 1 800 253-4536.

7.6 Conclusions

La tépraloxydime est formulée sous une seule PC : l'herbicide Equinox EC. Il s'agit d'un concentré émulsifiable à teneur garantie en tépraloxydime de 200 g/L. Il doit être appliqué conjointement à l'adjuvant Dash HC.

La PC Equinox EC est un herbicide sélectif que l'on propose d'utiliser en traitement de postlevée pour supprimer certaines graminées adventices dans les cultures de lin (y compris les variétés à faible teneur en acide linoléique et celles tolérantes à la sulfonylurée), de lentilles et de pois secs dans les Provinces des Prairies et dans la région de Peace River, en Colombie-Britannique. L'herbicide Equinox EC doit être appliqué avec l'adjuvant Dash HC dans une rapport de 0,41 à 0,62 % v/v (c.-à-d. 0,41 L de Dash HC pour 100 L de bouillie de pulvérisation) dans un volume total de pulvérisation de 100 L/ha. Le produit ne doit être appliqué qu'une seule fois par année, et ce, au moyen de rampes d'aspersion terrestres seulement.

Il existe deux doses d'application proposées pour l'herbicide Equinox EC. L'application de cette PC à une dose de 0,165 L/ha (33 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,41 % v/v est efficace pour supprimer la folle avoine (*Avena fatua*), la sétaire verte (*Setaria viridis*), l'orge spontané (*Hordeum vulgare*) et le blé spontané (*Triticum aestivum*) au stade des six premières feuilles jusqu'à la deuxième talle. L'application de l'herbicide Equinox EC à une dose de 0,250 L/ha (50 g m.a./ha) et de l'adjuvant Dash HC à 0,62 % v/v est efficace pour supprimer le chiendent (*Agropyron repens*) au stade de 3 à 6 feuilles et les graminées annuelles susmentionnées lorsque ces dernières sont denses et se recoupent, lorsque l'épiaison est en retard ou lorsque la croissance des graminées est ralentie en raison d'un stress causé par l'humidité ou la température.

L'utilisation de l'herbicide Equinox EC n'entraîne aucune restriction quant à l'alternance des cultures.

La préparation herbicide Equinox EC + adjuvant Dash HC peut être mélangée en cuve avec 1,0 L/ha de Buctril M (MCPA + bromoxynil) ou avec de 2,0 L/ha de Flaxmax (MCPA + clopyralide) pour fins d'épandage sur les cultures de lin.

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Au cours de l'évaluation de la tépraloxydime, l'ARLA a tenu compte de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) et de la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA et en est arrivée aux conclusions suivantes :

La tépraloxydime ne satisfait pas aux critères de la PGST en matière de persistance dans le sol dans des systèmes eau – sol aérobies et anaérobies. Les valeurs de demi-vie de la tépraloxydime dans le sol (5,3 jours), dans les systèmes eau – sol en conditions anaérobies (9 jours) et dans les systèmes eau – sol en conditions aérobies (171,4 jours) sont inférieures aux valeurs seuils de ce critère de la voie 1 de la PGST pour la persistance dans le sol (182 jours). Le demandeur n'a soumis aucune donnée relative à la persistance de la tépraloxydime dans l'atmosphère, mais on ne s'attend pas à ce qu'elle se volatilise.

La tépraloxydime n'est pas biocumulative. Le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) de la tépraloxydime est de 1,5, ce qui est inférieur au seuil de la voie 1 de la PGST (5,0).

La tépraloxydime ne satisfait pas aux critères de toxicité de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) ni aux critères d'équivalents de toxicité de la PGST, au sens de la LPCE.

En conditions naturelles, la tépraloxydime forme deux produits de transformation, le DP-1 et le DP-2. Le DP-1 est non persistant (TD_{50} = 28 jours) et ne satisfait pas aux critères de la voie 1 de la PGST (> 180 jours de persistance). Le DP-2 est persistant dans le sol (TD_{50} = 198 – 235 jours) et satisfait aux critères de la voie 1 de la PGST (TD_{50} > 180 jours).

La tépraloxydime ne contient aucun sous-produit ou microcontaminant qui satisfont les critères de la voie 1 de la PGST. On ne s'attend pas à ce que les matières premières contiennent des impuretés de nature toxique ou à ce que ces dernières soient produites au cours du processus de fabrication. La PC ne contient aucun produit de formulation contenant lui-même une substance connue de la voie 1 de la PGST.

9.0 Projet de décision réglementaire

9.1 Projet de décision réglementaire

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du RPA et elle a jugé qu'ils étaient suffisants, aux termes de l'alinéa 18*b*, pour autoriser la détermination de la sûreté, de la valeur et de la qualité de la tépraloxydime technique, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC fabriqués par la société BASF. L'Agence a conclu que l'utilisation de la tépraloxydime technique, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC conformément à l'étiquette est utile et valable, aux termes de l'alinéa 18*c* du RPA, et qu'elle ne comporte pas de risques inacceptables selon l'alinéa 18*d*. L'Agence propose donc, en se fondant sur les considérations énoncées ci-dessus, l'homologation complète de la tépraloxydime technique, de la PC Equinox EC et de l'adjuvant Dash HC pour supprimer les graminées annuelles et vivaces dans les cultures de lin, de lentilles et de pois secs, en vertu de l'article 13 du RPA.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de contribuer au processus décisionnel concernant l'homologation de ce produit.

9.2 Exigences additionnelles en matière de données

S. O.

Liste des abréviations

ACCase	acetyl CoA carboxylase
ACN	acétonitrile
ADN	acide désoxyribonuclénique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
CA	consommation alimentaire
CAMT	charge alimentaire théorique maximale
CAS	Chemical Abstracts Service
C.-B.	Colombie-Britannique
CHO	cellule d'ovaire de hamster chinois
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CLHP/UV	chromatographie liquide à haute performance avec détection ultraviolet
CMC	carboxyméthylcellulose
CoA	coenzyme A
CPL	chromatographie en phase liquide
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPG/SM	chromatographie en phase gazeuse et spectrographie de masse
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant récolte
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAAP	délai d'attente avant la plantation
DARf	dose aiguë de référence
DCE	détection par capture d'électrons
DC-N	détection par conductibilité électrolytique en mode azote
DCM	dichlorométhane
DC-X	détection par conductibilité électrolytique en mode halogène
DJA	dose journalière acceptable
DL_{50}	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMEO	dose minimale entraînant un effet observé
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMP	phtalate de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMT	dose maximale tolérée
DSEO	dose sans effet observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
DTI	détection thermoionique
ELS	extraction liquide-solide
EPS	extraction en phase solide
EPA	United Stated Environmental Protection Agency
EROD	7-éthoxyrésorufine-O-déséthylase

E.-T. G.	écart-type géométrique
FBC	facteur de bioconcentration
FDA	United States Food and Drug Administration
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme(s)
mg	milligramme(s)
mL	millilitre(s)
GPC	gain de poids corporel
h	heure(s)
ha	hectare(s)
HR	humidité relative
IIP	indice d'irritation primaire
IMI	indice moyen d'irritation
IV	intraveineux
j	jour(s)
JAT	jour(s) après traitement
kg	kilogramme(s)
K_{oc}	coefficient de partage octanol-eau
L	litre(s)
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
LQ	limite de quantification
LMR	limite maximale de résidus
m.a.	matière active
MAPR	méthode d'analyse de plusieurs résidus
MAQT	matière active de qualité technique
MCPA	acide (4-chloro-2-méthylphénoxy)acétique
ME	marge d'exposition
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MS	marge de sécurité
m/z	rapport masse/charge
NZB	néo-zélandais blanc (lapin)
PA	prise alimentaire
PAB	produit alimentaire brut
PAM	*Pesticide Analytical Manual* (FDA)
PC	préparation commerciale
p.c.	poids corporel
p.f.	poids frais
PEHD	polyéthylène de haute densité
PFDE	plus faible dose efficace
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppm	parties par million
PROD	pentoxyrésorufine-O-dépentylase

p.s.	poids sec
QR	quotient de risque
RA	radioactivité appliquée
RFFA	résidus foliaires de faible adhérence
RP	résidu préoccupant
RPA	*Règlement sur les produits antiparasitaires*
RRT	résidus radioactifs totaux
SAT	semaine(s) après le traitement
sem.	semaine(s)
SGPT	sérum glutamopyruvique transaminase
SGOT	sérum glutamo-oxalacétique transaminase
SM	spectrométrie de masse
s.o.	sans objet
$t_{1/2}$	demi-vie
UV	ultraviolet
VLI	validation par laboratoire indépendant
vol.	volume
v/v	rapport volume/volume

Annexe I Toxicologie

MÉTABOLISME — Tépraloxydime et 5-OH-tépraloxydime

Dans les études de pharmacocinétique et de métabolisme chez les rats mâles et femelles, la tépraloxydime était facilement et presque complètement absorbée après l'administration IV et orale. Les concentrations ont atteint leur pic de 0.5 à 2 heures après le dosage. La demi-vie de la tépraloxydime radiomarquée dans le plasma était de 4 – 10 h. L'excrétion s'est fait rapidement, principalement par l'urine (65 – 80 %), tandis que l'élimination fécale représentait 16 – 25 % de la dose administrée (DA). La récupération totale était de 94 – 101 % en 48 h. L'excrétion était de deux à trois fois plus élevée dans le bile que dans les excréments, ce qui semble indiquer une recirculation entérohépatique. On n'a observé aucune accumulation de radioactivité dans aucun tissu, 120 h après dosage. La biotransformation de la tépraloxydime chez les rats a donné lieu à un grand nombre de métabolites dans l'urine, les excréments et la bile. La principale voie métabolique passait par l'oxydation du lactone du cycle pyrane par le biais d'un métabolite hydroxy et le clivage du groupe oxime éther pour produire de l'imine et de l'oxazole. Lorsqu'on approchait du point de T_{max} plasmatique (1 h postdosage), le composé d'origine demeurait le principal produit dans le plasma, le foie et les reins. De plus, le composé d'origine constituait de 16 – 34 % des résidus dans l'urine, de 1 – 2 % des résidus dans les excréments et de 8 – 11 % des résidus dans la bile. Les résultats indiquent que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la tépraloxydime sont des processus indépendants de la dose, de la voie d'administration et du sexe.

Le métabolisme de la 5-OH-tépraloxydime chez les rats Wistar, mâles et femelles, a indiqué que l'absorption était à la fois rapide et pratiquement totale. La radioactivité était distribuée dans tous les tissus et les organes du corps, mais 120 heures après l'administration, la radioactivité dans les tissus était inférieure à 1 ppm, ce qui signifie que l'accumulation dans les tissus était faible. L'excrétion du produit radioactif administré par voies orale ou intraveineuse s'est faite rapidement, principalement par l'urine, qui contenait de 66 – 82 % de la DA, tandis que l'excrétion de la radioactivité dans les excréments représentait de 18 – 29 % de la DA. L'excrétion dans la bile représentait environ 20 – 26 % de la DA. Les chercheurs n'ont décelé aucune radioactivité dans l'air exhalé. La récupération totale de la radioactivité était de l'ordre de 93,3 – 100 % en moins de 48 heures. La cinétique de la clairance plasmatique a permis de repérer des pics de concentration dans le sang total et le plasma à 0.5 – 2,0 h peu importe la DA. Les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la 5-OH-tépraloxydime n'ont présenté aucune différence biologique pertinente associée au sexe ou à la dose. Cette étude n'a pas porté sur l'identification des métabolites. Les renseignements étaient disponibles dans une autre étude, mais le demandeur n'a pas soumis le rapport à l'ARLA pour fins d'évaluation.

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË — PRODUIT DE QUALITÉ TECHNIQUE (désignation N° d'homologation 191 819)			
Voie orale — rat	**N° d'homologation 191819**, N32, 95 %, rat, Wistar, 5/sexe/groupe 464, 2000, ou 5000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 2000 mg/kg p.c. **Toxicité faible**	Mortalité : 5000 ppm — 3 mâles, 2 femelles; en deux jours. Signes cliniques : 5000 : mâles et femelles — détérioration de l'état général, dyspnée, démarche chancelante, apathie, horripilation, salivation, tremblements, secousses musculaires, action de ronger compulsive, démarche spasmodique, déshydratation, urine décolorée, yeux et museau rougis 2000 : mâles — salivation; femelles — mauvais état général, dyspnée, démarche chancelante, apathie, horripilation, salivation, museau rougi revenant à la normale au jour 2 p.c. : gain de poids corporel (GPC) chez tous les survivants Pathologie clinique : animaux morts — contenu sanglant et congestion générale dans le tractus gastrointestinal (GI), érosion stomacale Sacrifice final — aucune anomalie
Voie cutanée — rat	**N° d'homologation 191819**, N32, 94,95 %, rat, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg p.c. dans l'eau distillée	DL_{50}, mâles et femelles > 2000 mg/kg p.c. **Toxicité faible**	Aucune mortalité, pas d'effets sur les signes cliniques ou la pathologie clinique lors du sacrifice final. GPC normal

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Inhalation — rat 4 heures, par le nez seulement	**N° d'homologation 191819**, N32, 94,95 %, rat, Wistar, 5/sexe 5,1/23,0 mg/L (concentration actuelle/nominale)	DAMM ± É.-T. G. = 1,8 µm ± 3,1; 60 % de particules ≤ 2,6 µm CL_{50}, mâles et femelles > 5,1 mg/L **Toxicité faible**	Aucune mortalité, pas d'effets sur le p.c. et la pathologie clinique Signes cliniques non spécifiques lors de l'exposition; retour à la normale au jour 1
Irritation oculaire — lapin	**N° d'homologation 191819**, N32, 94,95 %; 0,1 g/œil lapin, Vienne blanc, 2 mâles et 4 femelles	Indice moyen d'irritation maximale à 1 h = 9/110 **Très légèrement irritant**	Indices moyens d'irritation (IMI) : à 1, 24, 48, 72 h = 9, 1, 0, 0 (maximum = 110), respectivement. Indice d'irritation primaire (IIP) = 0,3/110
Irritation cutanée (4 h) — lapin	**N° d'homologation 191819**, N32, 94,95 %, 0,5 g/lapin lapin, Vienne blanc, 2 mâles et 4 femelles	Indice moyen d'irritation maximale = 0/8 **Non irritant**	Aucune réaction cutanée hormis un érythème de stade 1 sur un site d'essai cutanée à 1 h.
Sensibilisation cutanée — cobaye (test de maximisation)	**N° d'homologation 191819**, N32, 94,95 %, cobaye, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 femelles dans le groupe d'essai, 10 femelles dans le groupe témoin	Injections d'induction avec 5 % du produit homologué No 191819; induction percutanée — 50 % matériel à l'essai à l'état aqueux; provocation percutanée — solution aqueuse de la substance à l'essai à 25 %; expérience distincte avec témoins positifs (1-chloro-2,4-dinitrobenzol, DNCB)	Injection d'induction : érythème et oedème de stade 2 Induction percutanée : érythème et oedème de stade 2 Provocation percutanée : aucune réaction cutanée **Non sensibilisant cutané**
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË — 5-OH-tépraloxydime (désignation N° d'homologation 275 522; un métabolite de la tépraloxydime)			
Voie orale — rat	**N° d'homologation 275522**, 00448-1, 91,3 %, rat, Wistar, 5/sexe/groupe 2000, 3000, 5000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles, > 5000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité : tous les rats ont pris du poids Signes cliniques : signes non spécifiques — mauvais état général, dyspnée, apathie, démarche chancelante et/ou érythème 2000 mg/kg p.c. — pas de signes cliniques chez les femelles p.c. : tous les survivants ont pris du poids Pathologie clinique : aucune anomalie

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË — Herbicide Equinox EC (désignation BAS 620 00 H, contenant 20,5 % de tépraloxydime)			
Voie orale — rat	**BAS 620 00 H**, 94-4 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 2000, 3000, 5000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 2000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Mortalité : 5000 — tous les mâles et femelles (tous les décès ont eu lieu en moins de 2 jours) 3000 — 4 mâles, toutes les femelles du groupe de dosage Signes cliniques : mauvais état général, dyspnée, apathie, position sur le côté ou sur le ventre, démarche chancelante, tremblements, parésie, horripilation, déshydratation, salivation, paupières et museau rougis, moites et froids, activité compulsive de ronger, atonie, larmoiement, syndrome des larmes de sang et/ou urine décolorée; survivants normaux au jour 9 p.c. : tous les survivants ont pris du poids Pathologie clinique : animaux morts — congestion agonique (1 femelle du groupe de la dose élevée), décoloration du petit intestin et de la vessie urinaire (tous les rats du groupe de la dose élevée sauf 1 femelle), érosion/ulcère de l'estomac glandulaire (dose élevée — 2 mâles, 4 femelles; dose moyenne — 4 mâles, 5 femelles) et grave congestion et hémorragie en foyer dans la vessie urinaire (1 mâle du groupe de la dose élevée) Sacrifice final — aucune anomalie
Voie cutanée — rat (exposition 24 h)	**BAS 620 00 H**, 94-4 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 4000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 2000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité, aucun effet sur la pathologie clinique au sacrifice final; GPC normal Signes cliniques : mauvais état général, dyspnée et cyanose Effets locaux : érythème de bien défini à modéré, œdème de très léger à léger et hémorragie
Inhalation — rat 4 heures, par le nez seulement	**BAS 620 00 H**, 94-4 rat, Wistar, 5/sexe 5,4/41,3 mg/L (concentration actuelle/nominale)	DAMM ± É.-T. G. = 1,0 µm ± 2,47; 88 % des particules ≤ 3 µm CL_{50}, mâles et femelles > 5,4 mg/L **Faible toxicité**	Aucune mortalité, aucun effet sur le p.c. et la pathologie clinique Signes cliniques : Pendant l'exposition — respiration irrégulière, accélérée ou intermittente Après l'exposition — respiration accélérée ou intermittente, bruit respiratoire, écoulement nasal, horripilation et/ou fourrure souillée Retour à la normale au jour 7
Irritation oculaire — lapin	**BAS 620 00 H**, 94-4 0,1 g/œil lapin, NZB, 1 mâle et 5 femelles	Indice moyen d'irritation maximale à 24 h = 19,7/110 **Modérément irritant — AVERTISSEMENT — IRRITANT OCULAIRE**	IMI (maximum = 110) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8 = 11,1, 19,7, 11,8, 6,7, 0, respectivement. IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 12,7/110 Opacité cornéenne dans 4/6 des yeux traités en 24 h, persistance jusqu'à 72 h, avec récupération au jour 8, perte de tissu cornéen dans un œil traité
Irritation cutanée — (4 h) — lapin	**BAS 620 00 H**, 94-4 0,5 g lapin, NZB, 5 mâles et 1 femelle	Indice moyen d'irritation maximale = 4,2/8 **Modérément irritant — AVERTISSEMENT — IRRITANT CUTANÉ**	IMI (maximum = 8) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8, j 15 = 4, 4, 4,2, 3,8, 0,5, 0, respectivement. IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 4/8
Sensibilisation cutanée — cobaye (test de Buehler)	**BAS 620 00 H**, 94-4 cobaye, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 femelles dans le groupe d'essai, 10 femelles dans le groupe témoin Groupe témoin positif distinct (α-hexylcinnamaldéhyde)	Induction : 9 fois chaque avec 0,5 mL de la substance à l'essai à 100 %; 6 h d'exposition/application de provocation : 13 jours après la 9e induction avec 0,5 mL de la substance aqueuse à l'essai à 75 %	Induction : érythème très léger à bien défini et/ou œdème de très léger à léger Provocation : aucune réaction cutanée **Non sensibilisant cutané**

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË — Herbicide Equinox EC (désignation BAS 620 00 H) + adjuvant Dash HC (rapport 1:4)			
Voie orale — rat	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 5000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 5000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité; pas d'effet sur le p.c. ou la pathologie clinique Signes cliniques : mauvais état général, dyspnée, apathie, démarche chancelante, horripilation, larmoiement, fourrure souillée et/ou paupières ou museau rougis, moites et froids
Voie cutanée — rat (exposition 24 h)	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 4000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 4000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité; pas d'effet sur la pathologie clinique au sacrifice final; GPC normal Signes cliniques : signes non spécifiques chez 1 femelle Effets locaux : érythème de bien défini à modéré, oedème de très léger à léger et hémorragie au jour 1; desquamation jusqu'au jour 14
Inhalation — rat 4 heures, par le nez seulement	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 rat, Wistar; 5/sexe 5,3/36,7 mg/L (concentration actuelle/nominale)	DAMM ± É.-T. G. = 0,7 μm ± 2,71; 93 % des particules ≤3 μm CL_{50}, mâles et femelles > 5,3 mg/L **Faible toxicité**	Aucune mortalité; pas d'effet sur le p.c. ou la pathologie clinique Signes cliniques : tentatives de fuite, signes d'irritation du tractus respiratoire, posture écrasée, horripilation et fourrure souillée; retour à la normale au jour 5
Irritation oculaire — lapin	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 0,1 mL/œil lapin, NZB, 1 mâle et 5 femelles	Indice moyen maximal à 24 h = 19,7/110 **Légèrement irritant**	IMI (maximum = 110) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8, j 15 = 12,0, 21,7, 13,8, 7,3, 0,7, 0, respectivement; IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 14,3/110
Irritation cutanée — (4 h) — lapin	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 0,5 mL lapin, NZB, 5 mâles et 1 femelle	Indice moyen maximal = 5/8 **Modérément irritant**	IMI (maximum = 8) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8, j 15 = 5, 4,67, 4,33, 4, 1,5, 1,17, respectivement; IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 4,33/8
Sensibilisation cutanée — cobaye (test de Buehler)	**BAS 620 00 H + Dash HC (1:4)**, 95/35:94-4; 95/227:95-2 cobaye, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 femelles dans le groupe d'essai, 10 femelles dans le groupe témoin	Induction : 9 fois chacun avec 0,5 mL d'une solutions aqueuse de la substance à l'essai à 50 %; 6 h exposition/provocation d'application : 13 jours après la 9e induction avec 0,5 mL d'une solution aqueuse de la substance à l'essai à 25 %, témoins positifs distincts (α-hexylcinnamaldéhyde)	Induction : érythème et oedème distincts Provocation : aucune réaction cutanée **Non sensibilisant cutané**
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË — adjuvant Dash HC (désignation BCH 815 25 S)			
Voie orale — rat	**BCH 815 25 S**, F9001 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 2200 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 2200 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité; pas d'effet sur le p.c. ou la pathologie clinique Signes cliniques : mauvais état général, apathie, museau avec sang croûté et/ou horripilation
Voie cutanée — rat (exposition 24 h)	**BCH 815 25 S**, F9001 rat, Wistar, 5/sexe/groupe, 2000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâles et femelles > 2000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	Aucune mortalité ou signes cliniques, pas d'effets sur la pathologie clinique p.c. : les femelles ont perdu du poids pendant la première semaine, GPC normal à la fin de l'étude Effets locaux : érythème

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, — COMMENTAIRES
Inhalation — rat 4 heures, par le nez seulement	**BCH 815 25 S**, F9001 rat, Wistar; 5/sexe/groupe 1,3 ou 5,6 mg/L (actuelle) 2,77 ou 16,6 mg/L (nominale)	DAMM ± É.-T. G. = 1,6 µm ± 4,7; 84 % des particules ≤ 5,5 µm CL_{50}, mâles et femelles > 5,6 mg/L **Faible toxicité**	Aucune mortalité, pas d'effet sur le p.c. ou la pathologie clinique Signes cliniques : pendant et après l'exposition de 24 h, respiration irrégulière (intermittente, irrégulière, accélérée et/ou bruits respiratoires), écoulement oculaire rougeâtre, position écrasée, museau avec écoulement et croûtes rougeâtres, fourrure ébouriffée et/ou fourrure contaminée avec de l'urine
Irritation oculaire — lapin	**BCH 815 25 S**, F9001 0,1mL/oeil lapin, Vienne blanc, 4 mâles et 2 femelles	Indice moyen maximal à 24 h = 27/110 **Modérément irritant — AVERTISSEMENT — IRRITANT OCULAIRE**	IMI (maximum = 110) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8, j 15, j 21 = 11,3, 27,0, 23,7, 22,5, 4,7, 3,8, 2,3, respectivement; IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 24,4/110
Irritation cutanée — (4 h) — lapin	**BCH 815 25 S**, F9001 0,5 mL lapin, Vienne blanc, 4 mâles et 2 femelles	Indice moyen maximal = 3,5/8 **Modérément irritant — AVERTISSEMENT — IRRITANT CUTANÉE**	IMI (maximum = 8) : à 1, 24, 48, 72 h, j 8, j 15 = 2,5, 2,67, 3,5, 3,5, 1,0, 0, respectivement; IIP (moyenne des indices à 24, 48 et 72 h) = 3,5/8
Sensibilisation cutanée — cobaye (test de maximisation)	**BCH 815 25 S**, F9001 cobaye, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 femelles dans le groupe d'essai, 10 femelles dans chacun des groupes témoins négatifs, groupe témoin positif distinct, DNBC	Induction par injections : 0,1 mL avec ou sans adjuvant complet de Freund Induction percutanée : 3 semaines après l'induction — 0,3 g de solution aqueuse de la substance à l'essai à 25 %; 48 h d'exposition par provocation percutanée : induction percutanée 21 jours plus tard — 0,15 g de solution aqueuse de la substance à l'essai à 10 %.	Induction intracutanée : érythème et oedème distincts Induction percutanée : oedème distinct, nécrotique Provocation : érythème léger observé dans 1/20 **Non un sensibilisant cutané**
ÉTUDES DE TOXICITÉ À COURT TERME — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819) et 5-OH-tépraloxydime (désignation N° d'homologation 275 522)			
Alimentaire, 28 jours — souris	**N° d'homologation 191 819** N19, 97,3 %; souris, B6C3F1 Cr1Br (VAF), 5/sexe/groupe 0, 500, 2000, 5000, 7500 ppm (mâles = 0, 123, 506, 1518, 2608; femelles = 0, 161, 664, 2259, 4227 mg/kg p.c./j)	DSENO mâles et femelles = 2000 ppm mâles = 506, femelles = 664 mg/kg p.c./j DMENO mâles, femelles = 5000 ppm mâles = 1518, femelles = 2259 mg/kg p.c./j	Aucune mortalité, aucun signe clinique de toxicité Consommation d'aliments : aucune constatation apparemment liée au traitement, mais grandement variable chez les souris du groupe de la dose élevée, surtout les femelles, ce qui donne des valeurs de prise du composé à l'essai non fiables 7500 ppm : mâles, femelles — diminution du p.c.; augmentation du poids relatif du foie et des reins; changement lipidique dans les cellules du tube proximal rénal mâles — perte de p.c.; diminution du nombre de globules rouges, d'hémoglobine, d'hématocrites; hypertrophie des cellules hépatiques; 5000 ppm : mâles et femelles — diminution du p.c.; mâles — hypertrophie des cellules hépatiques

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire, 28 jours — rat	**N° d'homologation 191 819** N19, 97,3 %; rat, Wistar Chbb:THOM (SPF), 5/sexe/groupe 0, 500, 5000, 7500, 10 000 ppm (mâles = 0, 46, 469, 682, 929; femelles = 0, 49, 489, 732, 954 mg/kg p.c./j)	DSENO mâles et femelles = 500 ppm mâles = 46, femelles = 49 mg/kg p.c./j DMENO mâles et femelles = 5000 ppm mâles = 469, femelles = 89 mg/kg p.c./j basé sur une diminution du p.c. et du GPC	Aucune mortalité; pas d'effets sur l'efficience alimentaire, l'hématologie, les fonctions neurologiques ou la pathologie clinique 10 000 ppm : mâles et femelles — diminution du p.c., du GPC et de la consommation d'aliments; augmentation de la consommation d'eau; augmentation de la bilirubine totale et de la créatinine mâles — diminution de la cellularité médullaire; hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques; néphrose à dépôts hyalins femelles — région anogénitale souillée d'urine (2) 75 000 ppm : mâles et femelles — diminution du p.c., du GPC et de la consommation alimentaire; région anogénitale souillée d'urine (1 mâle, 2 femelles); augmentation de la bilirubine totale et de la créatinine mâles — hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques; néphrose à dépôts hyalins 5000 ppm : mâles — diminution du p.c., du GPC; hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques; néphrose à dépôts hyalins
Alimentaire, 28 jours — chien	**N° d'homologation 191 819** N19, ≥97,3 %; chien, beagle, 2/sexe/groupe 0, 1000, 4000, 8000, 10 000 ppm (mâles = 0, 30, 120, 228, 324; femelles = 0, 32, 126, 246, 376 mg/kg p.c./j)	DSENO non déterminée DMENO non déterminée	Aucune mortalité; pas d'effets sur les signes cliniques et le p.c. 10 000 ppm: mâles — diminution de la consommation alimentaire, du GPC, et de l'efficience alimentaire (1 mâle) Effets possiblement liés au traitement mâles et femelles — augmentation du poids relatif et absolu du foie (≥ 4000 ppm); hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques (1 mâle, 2 femelles) mâles — diminution du poids absolu et relatif des épididymides et des testicules (1 mâle à 1000, 1 mâle à 4000 ppm; les deux mâles à 8000 et 12 000 ppm); diminution de la grosseur des testicules (1 mâle à chaque dose - 1000, 4000 et 12 000 ppm) testicules — dégénérescence minime des tubes spermatiques, réduction minime de l'épaisseur de l'épithélium germinatif et présence intratubulaire de cellules géantes (1 mâle à chaque dose de 4000 et 12 000 ppm) La petite taille des groupes et la grande variabilité des valeurs obtenues pour la plupart des paramètres évalués n'a pas permis de faire une évaluation adéquate du potentiel toxique de la substance à l'essai; par conséquent la DSENO et la DMENO n'ont pas été déterminées
Alimentaire, 90 jours — souris	**N° d'homologation 191 819** N32, 94,9 %; souris, C57BL/6N Crl BR; 10/sexe/groupe 0, 300, 1200, 5000 ppm (mâles = 0, 82, 310, 1484; femelles = 0, 107, 424, 1912 mg/kg p.c./j)	DSENO mâles et femelles = 1200 ppm mâles = 310, femelles = 424 mg/kg p.c./j DMENO mâles et femelles = 5000 ppm mâles = 1484, femelles = 1912 mg/kg p.c./j	Pas d'effets sur la mortalité (1 femelle soumis au régime de 300 ppm est morte mais sans rapport au traitement), pas d'effets sur les signes cliniques de toxicité, la consommation d'aliments, l'hématologie ou la pathologie clinique 5000 ppm : mâles et femelles — diminution du p.c. et du GPC, hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques, vacuolisation des cellules du myocarde femelles — augmentation de la bilirubine totale

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire, 90 jours — rat	**N° d'homologation 191 819** N32, 94,9 %; rat, Wistar Chbb:THOM (SPF); 10/sexe/groupe 0, 300, 3000, 5000 ppm (mâles = 0, 22, 223, 383; femelles = 0, 26, 257, 440 mg/kg p.c./j)	DSENO : mâles et femelles = 300 ppm (mâles = 22; femelles = 26 mg/kg p.c./j) DMENO: mâles et femelles = 3000 ppm (mâles = 223; femelles = 257 mg/kg p.c./j)	Aucune mortalité; pas d'effets sur les signes cliniques, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, l'analyse urinaire, le poids de organes ou la pathologie clinique 5000 : mâles et femelles — diminution du p.c., du GPC et de la consommation alimentaire; augmentation de la créatinine et de la bilirubine; néphrose à dépôts hyalins mâles — hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques (2) 3000 : mâles et femelles — augmentation de la créatinine et de la bilirubine mâles — diminution du p.c. du GPC et de la consommation alimentaire
	N° d'homologation 275 522, 00448-1, 91,3 %; rat, Wistar; 10/sexe/groupe 0, 300, 3000 et 5000 ppm (mâles = 0, 19, 196, 322; femelles = 0, 23, 228, 388 mg/kg p.c./j)	DSENO mâles et femelles = 5000 ppm mâles = 322, femelles = 388 mg/kg p.c./j	Aucune mortalité; pas d'effets sur la consommation alimentaire, le p.c., le GPC, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse urinaire, le poids des organes, la pathologie clinique et l'histopathologie 5000 ppm : mâles — p.c. et GPC constamment inférieurs à ceux des mâles témoins mais la différence n'est pas significative
Alimentaire, 90 jours — chien	**N° d'homologation 191 819** N41, 93 %; 0, 400, 2000, 10 000 ppm (mâles = 0, 12,9, 63,3, 325 femelles = 0, 14,3, 68, 358 mg/kg p.c./j) chien, beagle, 6/sexe/groupe	DSENO mâles+femelles = 2000 ppm mâles = 63,3, femelles = 68 mg/kg p.c./j DMENO mâles et femelles= 10000 ppm mâles = 325, femelles = 358 mg/kg p.c./j basé sur de nombreux effets sur l'hématologie, les signes cliniques, la pathologie clinique et l'histopathologie	Aucune mortalité; pas d'effets sur les signes cliniques, l'ophtalmoscopie, l'analyse urinaire 10 000 ppm : mâles et femelles — diminution de la consommation alimentaire, du p.c., du GPC (1 mâle, 2 femelles), du nombre de globules rouges, d'hémoglobine et d'hématocrites; augmentation du nombre de lymphocytes, de plaquettes; de la teneur corrigée en protéines, du sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT), des triglycérides, du cholestérol, des poids absolus et relatifs du foie, de la thyroïde (négligeable et/ou dans la plage de valeurs normales); foie élargi, reins élargis (2/sexe), décoloration de la thyroïde (2 mâles, 5 femelles); foie — hypertrophie et cholestase; vésicule biliaire — concrétion; hémosidérose de la rate, hyperplasie médullaire au sternum, analyse urinaire (diminution du pH, augmentation de SG, d85) mâles — analyse urinaire (diminution des leucocytes, jaune foncé, troubles, 2 mâles); diminution du poids absolu et relatif des testicules; taille réduite des testicules; emphysème focal aux poumons (3); présence de cellules géantes dans les testicules et de l'atrophie, atrophie des épididymides; follicules de la thyroïde distendus femelles — augmentation du poids absolu et relatif des reins; décoloration de la rate, hématopoïèse extramédullaire et congestion (2) 2000 ppm : mâles — augmentation du poids absolu du foie et du poids relatif du foie (négligeable)

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire, 1 an — chien	**N° d'homologation 191 819** N41, 93 %; 0, 100, 400 ou 2000 ppm (mâles = 0, 3.0, 11.5, 56.0 femelles = 0, 3.1, 12.5, 60.6 mg/kg p.c./j) chien, beagle, 4/sexe/dose	DSENO : 400 ppm (mâles = 11.5, femelles = 12.5 mg/kg p.c./j DMENO : 2000 ppm (mâles = 56.0, femelles = 60.6 mg/kg p.c./j)	Aucune mortalité; pas d'effets sur les signes cliniques, le p.c., le GPC, la consommation d'aliments, l'efficience alimentaire, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la chimie clinique ou l'analyse urinaire 2000 ppm : mâles et femelles — hyperplasie diffuse de l'épithélium de transition dans la vessie urinaire mâles — diminution du poids des épididymides, activité réduite de l'épithélium tubulaire des épididymides; activité réduite de l'épithélium de la prostate; quelques petites cellules de transition, papillomes dans la vessie urinaire (1 mâle)
	N° d'homologation 191 819 N41, 93 %; 0, 8000 ppm (mâles = 0, 248; femelles = 0, 265 mg/kg p.c./j) chien, beagle; 6/sexe/dose	DSENO : non déterminée DMENO : 8000 ppm (mâles = 248; femelles = 265 mg/kg p.c./j)	Aucune mortalité; pas d'effets sur les signes cliniques, le p.c., le GPC, la consommation alimentaire, l'efficience alimentaire, l'ophtalmoscopie ou l'analyse urinaire 8000 ppm : mâles et femelles — diminution du nombre de globules rouges, d'hématocrites, d'hémoglobine et du glucose; augmentation des réticulocytes, des plaquettes, des protéines totales, de la globuline, de l'alanine-aminotransférase, de la teneur corrigée en protéines, de la bilirubine, du cholestérol et des triglycérides pathologie des tissus — rate (dépôt d'hémosidérine), moelle osseuse (hyperplasie médullaire au fémur et au sternum), foie (augmentation du poids, hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques, cholestase), thyroïde (augmentation du poids, follicules distendus), vessie urinaire (foyers de décoloration, d'hyperplasie diffuse de l'épithélium de transition) mâles — augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) Pathologie des tissus — concrétion de la vésicule biliaire, des testicules et des épididymides (diminution du poids, perte de spermatides/sperme, dégénérescence/atrophie de l'épithélium germinatif, cellules géantes, diminution du diamètre des tubes et/ou épithélium inactif dans les épididymides, la vessie urinaire (hémorragie en foyer), thyroïde (hyperplasie des cellules-C)
Cutané, 4 semaines — rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, 92.9 %; dans 0.1 % de CMC aqueux rat, Wistar; 5/sexe/groupe 0, 50, 200, 1000 mg/kg p.c./j; 6 h/j, 7 j/sem	DSENO systémique et cutanée mâles et femelles > 1000 mg/kg p.c./j	Pas de mortalité, pas de signes cliniques reliés au traitement, de réaction locale, d'effet sur la consommation alimentaire, le p.c., l'hématologie, la chimie clinique, l'hématologie, le poids des organes, la pathologie clinique et l'histopathologie

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE et D'ONCOGÉNICITÉ — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819)			
Alimentaire, 18 mois — oncogénicité souris	**N° d'homologation 191 819** N41, 95,5 %; souris, C57BL/6N Crl BR; 50/sexe/groupe 0, 200, 1800, 5000 ppm (mâles = 0, 37, 332, 1035; femelles = 0, 52, 490, 1456 mg/kg p.c./j)	DSENO mâles = 200 ppm (= 37 mg/kg p.c./j) femelles = non déterminée DMENO mâles = 1800 ppm (= 332 mg/kg p.c./j) femelles = 200 ppm (= 52 mg/kg p.c./j) basé sur le p.c. et le GPC **Tumeurs au foie chez les femelles à la dose exagérément élevée de 1456 mg/kg p.c./j; résultats non pertinents pour l'évaluation du risque d'oncogénicité chez les humains**	Pas d'effets reliés au traitement sur la mortalité, les signes cliniques, les numérations globulaires différentielles, la pathologie clinique mortalité : mâles = 7, 4, 4, 4; femelles = 5, 9, 5, 4 5000 ppm : femelles — augmentation de masses palpables dans les régions abdominales (28 contre 17 chez les témoins); augmentation des adénomes et carcinomes au foie (6 contre 0 chez les témoins) ≥1800 ppm : mâles + femelles — diminution du p.c. (mâles et femelles du groupe de la dose élevée = 73 et 75 % des valeurs des témoins à 1 an; 70 et 77 % des valeurs des témoins à la fin de l'étude); diminution du GPC (mâles et femelles du groupe de la dose élevée = 38 et 46 % des valeurs des témoins à 1 an; 30 et 50 % des valeurs des témoins à la fin de l'étude); grande variation de la consommation alimentaire et efficience alimentaire histopathologie du foie (diminution du poids, augmentation des masses, foyers de cellules altérées et hypertrophiées) réduction de l'activité de sécrétion des vésicules séminales et des glandes prépuitiales, sclérose utérine et/ou diminution de l'activité ovarienne 200 ppm : femelles — diminution du p.c et du GPC
Alimentaire, 2 ans — rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, >95%; 0, 100, 600, 3000 (mâles), 4000 (femelles) ppm (mâles = 0, 5, 29, 154; femelles = 0, 6, 38, 273 mg/kg p.c.j) rat, Wistar, 20/sexe/groupe	DSENO mâles et femelles = 600 ppm mâles = 29, femelles = 38 mg/kg p.c./j DMENO mâles = 3000 ppm, ou 154 mg/kg p.c./j femelles = 4000 ppm, ou 273 mg/kg p.c./j **Tumeurs au foie chez les mâles**	Pas d'effets reliés au traitement sur la mortalité, les signes cliniques, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, l'analyse urinaire, la pathologie clinique mortalité : mâles = 7, 7, 3, 5; femelles = 5, 5, 7, 5 3000/4000 ppm : mâles et femelles — diminution de la consommation alimentaire, du p.c., du GPC, de l'efficience alimentaire; augmentation de la créatinine, des protéines, de l'albumine, du cholestérol, de la bilirubine (femelles) histopathologie du foie (foyers éosinophiles, polymorphisme cellulaire); mâles — augmentation des adénomes et carcinomes au foie (7 contre 4 chez les témoins)
Alimentaire, 2 ans — oncogénicité rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, >95%; 0, 100, 600, 3000 (mâles), 4000 (femelles) ppm (mâles = 0, 5, 30, 155; femelles = 0, 6, 38, 273 mg/kg p.c.j) rat, Wistar, 50/sexe/groupe	DSENO mâles = 100 ppm 5 mg/kg p.c./j femelles = 600 ppm 38 mg/kg p.c./j DMENO mâles = 600 ppm, ou 30 mg/kg p.c./j femelles = 4000 ppm, ou 273 mg/kg p.c./j **Tumeurs au foie chez les femelles**	Pas d'effets reliés au traitement sur la mortalité, les signes cliniques, l'hématologie, la pathologie clinique Mortalité : mâles = 15, 17, 15, 15; femelles = 11, 14, 13, 10 3000/4000 ppm : mâles et femelles — diminution de la consommation alimentaire, du p.c., du GPC et de l'efficience alimentaire; histopathologie du foie (foyers d'éosinophilie, polymorphisme cellulaire, hypertrophie des cellules hépatiques, infiltration lipidique) femelles — augmentation des adénomes et carcinomes au foie (7 contre 1 chez les témoins) 600 ppm : mâles — diminution du GPC et de l'efficience alimentaire dans la première partie de l'étude; histopathologie du foie (foyers d'éosinophilie) Incidence élevée de tumeurs aux surrénales chez les mâles des groupes d'essai et de contrôle comparativement aux valeurs de contrôle historiques

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Données combinées de deux études sur les tumeurs au foie chez le rat		**Preuve insuffisante d'induction de tumeurs chez les deux sexes**	**Incidence de tumeurs au foie :** N = 70/groupe mâles: 0 / 100 / 600 / 3000 — femelles: 0 / 100 / 600 / 3000 adénomes: 4 3 6 5 — 4 1 3 6 carcinomes: 5 4 **9** **10** — 0 0 0 **3** combinés: 9 7 **15** **15** — 4 1 3 **9** Incidence de tumeurs au foie considérée comme étant dans les valeurs historiques et non reliées à la substance à l'essai
ÉTUDES MÉCANISTES POUR ÉVALUER L'ONCOGÉNICITÉ — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819)			
Induction d'enzyme hépatique — rat **Étude non conforme aux lignes directrices**	**N° d'homologation 191 819**, N41, 91,6 %, rat, Wistar, 8/sexe/groupe 0, 3000 (mâles 293 mg/kg p.c./j), ou 4000 ppm (femelles 416 mg/kg p.c./j) pour 1 ou 3 semaines	Évaluation de l'oxydation palmitoyl-coA insensible au cyanide et des protéines dans l'homogénat de foie; de la concentration de glutathion, du cytochrome P450, de la 7-éthoxyrésorufine-O-déséthylase (EROD), de la pentoxyrésorufine-O-dépentylase (PROD) et de la nitrophénol-hydroxylase dans la fraction S-9; légers changements ultrastructuraux dans les sections du foie.	Pas de signes cliniques, d'effets sur le poids du foie, l'histologie et la morphologie ultrastructurale du foie, le glutathion, l'oxydation palmitoyl-CoA, le cytochrome P450 Grande variabilité des valeurs des activités enzymatiques **Aucune conclusion définitive** sur l'induction des enzymes hépatiques par le produit N° d'homologation 191 819 À titre informatif seulement
Activité d'initiation de foyers — voie orale, rat, femelles **Étude non conforme aux lignes directrices**	**N° d'homologation 191 819**, N41, 91,6 %; dans 0,5 % CMC rat, Wistar, femelles, 30/groupe 0, 2000 mg/kg p.c., contrôle positif avec initiateur de foyers NNM à 25 mg/kg p.c.	Hépatectomie partielle 14 jours avant le traitement : 1. substance à l'essai à 0 ou 2000 mg/kg p.c. par gavage oral; initiateur de foyers NNM à 25 mg/kg p.c. 2. 2 semaines après le traitement 1, 15/groupe ont reçu un régime alimentaire de base; 15/groupe ont reçu un régime alimentaire avec un activateur de foyers PB pendant 6 semaines.	Pas de signes cliniques; diminution du poids relatif et absolu du foie des rats exposés à une dose unique orale de l'initiateur de foyers NNM et la substance à l'essai sans exposition subséquente à l'activateur PB histopathologie du foie : Groupes traités avec le NNM : augmentation des foyers altérés Groupes traités au PB : augmentation de l'hypertrophie des cellules hépatiques Immunohistochimie du foie (foyers d'activité de glutathion S-transférase) : Groupes NNM et NNM+PB : augmentation semblable chez les contrôles négatifs et les groupes à l'essai Le produit désigné par le N° d'homologation 191 819 n'est pas un initiateur de foyers.
Initiation/promotion de carcinogénèse du foie — voie alimentaire — rat, femelles **Étude non conforme aux lignes directrices**	**N° d'homologation 191 819**, N41, 91,6 %; rat, Wistar; femelles, 15/sexe/groupe 0, 100, 400, 2000, ou 4000 ppm (0, 9, 37, 187, 380 mg/kg p.c./j); contrôle positif avec phénobarbital à 500 ppm (46 mg/kg p.c./j) pendant 6 semaines (sem. 3 – 8)	Les rats étaient prétraités avec une injection intrapéritonéale de diéthylnitrosamine (DEN) à 200 mg/kg p.c. (sem. 1 – 2); hépatectomie partielle à la sem. 3.	Pas de signes cliniques ni d'effets sur la consommation alimentaire, le poids du foie ou l'histopathologie du foie 4000 : diminution du p.c. ≥2000 : augmentation du nombre et du pourcentage de surface des foyers GST-P positifs dans le foie Contrôle positif : augmentation du nombre et du pourcentage de surface des foyers GST-P positifs dans le foie

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Activité de synthèse d'ADN (réponse S-phase) dans les cellules hépatiques rat **Étude non conforme aux lignes directrices**	**N° d'homologation 191 819**, N41, 91,6 %; rat, Wistar, 5/sexe/groupe 0, 100, 600, 3000 (mâles), ou 4000 (femelles) ppm (mâles = 0, 6.2, 36.6, 183; femelles = 0, 7.2, 44.4, 297.2 mg/kg p.c./j) pour 1, 6, ou 13 semaines; certains groupes avec des périodes de récupération		Pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité; pas d'effets sur la pathologie clinique ou l'histopathologie du foie 3000/4000 ppm : mâles et femelles — diminution de la consommation d'aliments et du p.c.; augmentation de la synthèse d'ADN après les sem. 1, 6, 13 sans période de récupération 600 ppm : mâles et femelles — augmentation de la synthèse d'ADN après les sem. 1, 6, 13 sans période de récupération
Analyse de la bilirubine et de la créatinine par méthode colorimétrique standard et méthodes enzymatiques voie alimentaire rat **Étude non conforme aux lignes directrices**	**N° d'homologation 191 819**, 92,6 %; rat, Wistar; 5/sexe/groupe 0, 10 000 ppm (mâles = 0, 899; femelles = 0, 870 mg/kg p.c./j) pour 2 semaines		Pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité; 10 000 ppm : mâles — diminution de la consommation d'aliments et du p.c.; Niveaux sériques de bilirubine et créatinine : méthode colorimétrique standard : mâles et femelles — augmentation chez les rats des groupes d'essai méthode enzymatique : semblable chez les rats à l'essai et les rats témoins
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819)			
Test d'Ames *Salmonella* (*in vitro*)	**N° d'homologation 191 819**, N32, 94,95 %; dans du diméthylsulfoxyde (DMSO); *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 à 0, 4 (essai 2), 20, 100, 500, 2500, ou 5000 (essai 1) µg/plaque; ±S9	Non mutagène	Cytotoxicité : ≥2500 µ/plaque Précipitation : pas de précipitation Colonies de révertants : semblables dans les contrôles avec solvant et les groupes à l'essai; augmentation significative dans les groupes de témoins positifs Non mutagène
Mutation génique chez les mammifères (*in vitro*)	**N° d'homologation 191 819**, N32, 94,95 %, dans le DMSO, CH cellules d'ovaire K1 ±S9: 0 (non traité), 0 (solvant), 187.5, 375, 750, 1500 ou 3000 µg/mL	Non mutagène	Précipitation : pas de précipitation Cytotoxicité : pas cytotoxique Fréquence de mutation : /10^6 cellules Témoins — Groupes à l'essai — Témoins véhicule -S9 : 0.4-2.6 — 0-9.2 — **203, 249** +S9 : 0-8.1 — 0-9.0 — **158, 344**
Essai d'aberration chromosomique chez les mammifères (*in vitro*)	**N° d'homologation 191 819**, N32, 94,95 %; dans du DMSO; cellules CHO essai 1 : µg/mL ±S9 : 0 (non traité), 0 (véhicule), 62.5, 125, 250, 500, 1000; évaluation à 21 h essai 2 : µg/mL ±S9 : 0, 0, 250, 500, 1000; évaluations à 21 et 45 h	Témoins positifs : -S9 : sulfonate d'éthane +S9 : cyclophosphamide Non clastogène	Précipitation : légère à 1000 µg/mL Cytotoxicité : pas de preuve Cellules aberrantes/100 cellules : avec des lacunes non traité — solvant — substance à l'essai — positif essai 1 : -S9 : 2.5 — 8.0 — 6.0 - 9.0 — **39,0** +S9 : 4.5 — 8.5 — 3.5-7.0 — **68,0** essai 2 : -S9 21 h : 7.5 — 7.0 — 1.0-6.5 — **35,0** 45 h : 3.0 — 5.0 — 4.0-6.5 +S9 21 h : 5.0 — 4.5 — 4.0-8.0 — **54,0** 45 h : 2.0 — 4.0 — 2.0-6.5

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Test du micronoyau (*in vivo*) chez la souris	**N° d'homologation 191 819**, N41, 93 %, dans le DMSO; par voie intrapéritonéale à 0, 125, 250, 500 mg/kg p.c. souris, NMRI, 5/sexe/groupe/délai de sacrifice (24 h; sacrifice additionnel à 48 h pour les groupes de dose élevée et de véhicule); 1000 PCE de la moelle du tibia/animal évalué	Témoins positifs : 1. cyclophosphamide, 20 mg/kg p.c.; par voie intrapéritonéale 2. vincristine, 0,15 mg/kg p.c.; voie intrapéritonéale	Toxicité : groupe du véhicule — aucune Témoins positifs — aucune Groupes à l'essai — observation minime de respiration irrégulière, position abdominale et/ou apathie Analyse du micronoyau : PCE micronucléé/1000 PCE Témoins véhicule = 1.4 – 1.6 Groupes l'essai =1,7 – 2,4 Cyclophosphamide = **20,4** Vincristine = **131** Non clastogène
Synthèse non programmée d'ADN dans les hépatocytes primaires de rat (*in vitro*)	**N° d'homologation 191 819**, N41, 92,9 %, dans le DMSO, essai 1 : 0 (non traité), 0 (véhicule), 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10, 50, 100, ou 500 µg/mL essai 2 : 0, 0, 5, 10, 50, ou 100 µg/mL exposition de 18 – 20 h; 100 noyaux/niveau évalué	Témoins positifs : 2-acétyl-aminofluorène (2-AAF), 4,5 µg/mL	Cytotoxicité : ≥ 100 µg/mLs Synthèse non programmée d'ADN : véhicule témoins — groupes à l'essai — témoins positifs grain nucléaire net : -(4,93-6,16) — -(4,06-6,77) — **2,19-14** cellules avec grain nucléaire net ≥0, % 2 — 2-7 — **62, 92** cellules avec grain nucléaire net ≥5, % 0 — 0-1 — **27, 80** Négatif

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ — 5-OH-tépraloxydime (désignation N° d'homologation 275 522), un métabolite majeur de la tépraloxydime dans les végétaux			
Test d'Ames/*Salmonella* (*in vitro*)	**N° d'homologation 275 522,** 00448-1; 89,6 %, dans le DMSO; *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; ±S9 : 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 µg/plaque	Non mutagène	Cytotoxicité : ≥2500 µg/plaque Précipitation : pas de précipitation Colonies de révertants : semblable dans les témoins avec solvant et les groupes d'essai; augmentation significative dans les témoins positifs Non mutagène
Test du micronoyau (*in vivo*) chez la souris	**N° d'homologation 275 522,** 00448-1; 91,3 %, dans 0,5 de CMC aqueuse; injection intrapéritonéale à 0, 375, 750, 1500 mg/kg p.c. souris, NMRI, 5/sexe/groupe/délai avant sacrifice (24h; sacrifice additionnel à 48 h pour les groupes de la dose élevée et du véhicule); 1000 PCE de la moelle du tibia/animal évalué	Témoins positifs : 1. cyclophosphamide, 20 mg/kg p.c.; intrapéritonéal 2. vincristine, 0,15 mg/kg p.c.; intrapéritonéal	Toxicité : groupe du véhicule — aucune Témoins positifs — aucune Groupes d'essai — dans les premières 30 à 60 minutes, posture recroquevillée et horripilation Analyse du micronoyau : PCE micronucléé/1000 PCE Témoin véhicule = 1,6 – 2,7 Groupes à l'essai = 1,7 – 2,6 Cyclophosphamide = **11,4** Vincristine = **35** Non clastogène
Synthèse non programmée d'ADN chez les hépatocytes primaires de rat (*in vivo / in vitro*)	**N° d'homologation 275 522,** 00448-1; 92,3 %, rat, Wistar, mâles; 8/groupe 0, 1000, 2000 mg/kg p.c.	Témoins positifs : 2-acétyl-aminofluorène, 100 mg/kg p.c.	Viabilité cellulaire, tous les groupes à tous les intervalles : 73 – 88 % Synthèse non programmée d'ADN : véhicule témoins — groupes d'essai — témoins positifs grain nucléaire net : -1,77, -3,63 — -(1,96-3,77) — **14, 23** négatif
Synthèse non programmée d'ADN chez les hépatocytes primaires de rat (*in vitro*)	**N° d'homologation 275 522,** 00448-1; 91,3%, dans le DMSO; 2 essais 0 (non traité), 0 (véhicule), 37,5, 75, 150, 300, 600, 1200, 2400, ou 3600 µg/mL exposition de 18 – 20 h; 100 noyaux/niveau évalué	Témoins positifs : 2-acétyl-aminofluorène, 4,0 µg/mL	Cytotoxicité : ≥2400 µg/mL Synthèse non programmée d'ADN véhicule témoins — groupes d'essai — témoins positifs grain nucléaire net : -(3,99-6,55) — -(2,75-5,23) — **16, 26,5** cellules avec grain nucléaire net ≥0, % 0-9 — **10-24** — **93, 97** cellules avec grain nucléaire net ≥5, % 0 — 0-2 — **90, 93** négligeable

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819) et 5-OH-tépraloxydime (désignation N° d'homologation 275 522)			
Deux générations, toxicité sur le plan de la reproduction — rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, 93 %; 0, 100, 500, 2500 ppm (mâles = 0, 10,2, 50,9, 253,1 femelles = 0, 11,2, 54,7, 273,8 mg/kg p.c./j) rat, Wistar 25/sexe/groupe	DSENO parents/progéniture = 500 ppm mâles = 50,9, femelles = 54,7 mg/kg p.c./j reproduction >2500 ppm mâles = 253,1, femelles = 273,8 mg/kg p.c./j DMENO parents/progéniture = 2500 ppm mâles = 253,1, femelles = 273,8 mg/kg p.c./j	Portées : 23 – 25 Toxicité parentale : 2500 ppm : diminution de la consommation alimentaire et du p.c. pendant les période avant l'accouplement, la gestation et la lactation chez les deux générations; augmentation de la créatinine Toxicité sur le plan de la reproduction : aucune Toxicité pour la progéniture : 2500 ppm — diminution du poids des petits; développement retardé (jeunes de la F_2; ouverture des yeux, déroulement du pavillon de l'oreille et ouverture du canal auditif)
Tératogénicité rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, 93 %; 0, 40, 120, 360 mg/kg p.c./j rat, Wistar 25/sexe/groupe dose pendant la gestation du jour 6 – 15 sacrifice pendant la gestation au jour 20	DSENO, mg/kg p.c./j chez les mères = 120 pour le développement = 40 tératogénicité = 120 DMENO mg/kg p.c./j chez les mères = 360 pour le développement = 120 tératogénicité = 360 **Tératogène** à 360 mg/kg p.c./j **Il y a toxicité pour la progéniture à des doses non toxiques pour la mère**.	Femelles avec fœtus vivants : 23, 24, 23, 24 à 0, 40, 120, 360 mg/kg p.c./j, respectivement Pas de mortalité Toxicité pour les mères : 360 : diminution du p.c. et de la consommation d'aliments Toxicité sur le plan du développement : 360 : augmentation des résorptions, retards de développement du squelette, urétérohydrose; diminution du poids de l'utérus gravide et du poids moyen des fœtus 120 : augmentation des retards de développement du squelette, urétérohydrose; diminution du poids moyen des fœtus Tératogénicité : 360 : 3/2 (fœtus/portées) avec dilatation des ventricules du coeur, 2/2 avec une queue filiforme, et absence de vertèbres caudales et sacrales
	N° d'homologation 191 819, 92/268, 92,6 %; 0, 10, 20, 40 mg/kg p.c./j rat, Wistar 25/sexe/groupe dosage pendant la gestation jours 6–15 sacrifice pendant la gestation jour 20	DSENO = 40 mg/kg p.c./j pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le plan du développement DMENO > 40 mg/kg p.c./j pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le plan du développement **Non tératogène**	Femelles avec fœtus vivants : 23, 23, 23, 25 à 0, 10, 20, 40 mg/kg p.c./j, respectivement Pas d'effets sur la mortalité, les signes cliniques, la consommation d'aliments, le p.c., la pathologie clinique et l'histopathologie, le poids des organes, les paramètres de reproduction, la toxicité pour la progéniture, la toxicité sur le pland du développement et la tératogénicité 40 mg/kg p.c./j : diminution (négligeable) du GPC pendant la période de dosage
	N° d'homologation 275 522, 00448-1, 91,3 %; 0, 20, 40, 120, 360 mg/kg p.c./j rat, Wistar, 25/sexe/groupe dosage pendant la gestation jours 6–15 sacrifice pendant la gestation jour 20	DSENO, mg/kg p.c./j maternelle = 120 sur le plan du développement = 360 DMENO mg/kg p.c./j maternelle = 360 sur le plan du développement >360 **Non tératogène**	Femelles avec fœtus vivants : 24, 24, 24, 25, 23 à 0, 20, 40, 120, 360 mg/kg p.c./j, respectivement Pas de mortalité Toxicité maternelle : 360 : diminution du GPC pendant les jours 6 – 20 de la gestation Toxicité sur le plan du développement : pas d'effets Tératogénicité : pas d'observations

ÉTUDE	MAQT, PURETÉ; ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSEO/DSENO et DMEO mg/kg p.c./j	ORGANE CIBLÉ, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Tératogénicité — lapin	**N° d'homologation 191 819**, N41, 93 %; 0, 20, 60, 180 mg/kg p.c./j dans 0,5 % de CMC aqueuse; gavage oral pendant les jours 7 – 19 de la gestation; sacrifice au jour 29 lapin, Himalayen (Chbb:HM) 15 femelles inséminées/groupe	DSENO, mg/kg p.c./j maternelle = 60 sur le plan du développement = 180 (DME) DMENO, mg/kg p.c./j maternelle = 180 **Non tératogène**	Pas d'effets sur la mortalité, les signes cliniques, la pathologie clinique, le poids des utérus gravides, les poids des fœtus, les rapports des sexes, le poids du placenta, l'implantation, les résorptions fœtales hâtives ou tardives, les malformations ou anomalies fœtales Toxicité maternelle : 180 : diminution de la consommation d'aliments, du GPC Fétotoxicité : aucune Tératogénicité : aucune preuve
ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ — Tépraloxydime technique (désignation N° d'homologation 191 819)			
Aiguë — rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, 93 %; gavage oral à 0, 500, 1000, 2000 mg/kg p.c.dans 1 % de CMC aqueuse; rat, Wistar, 10/sexe/groupe 14 jours d'observation	DSENO, mg/kg p.c./j mâles = 2000; femelles = non déterminée DMENO, mg/kg p.c./j mâles = non déterminée; femelles = 500 **Non neurotoxique**	Pas d'effets sur les signes cliniques, le p.c., la batterie d'observations fonctionnelles, la pathologie clinique, l'histopathologie ou les tissus nerveux ≥1000 mg/kg p.c. : femelles — diminution de l'activité motrice initialement au jour 0; probablement de nature pharmacologique
Alimentaire, 90 jours — rat	**N° d'homologation 191 819**, N41, 92,9 %; 0, 400, 1500, 6000 ppm (mâles = 0, 28, 103, 428 mg/kg p.c./j femelles = 0, 33, 124, 513 mg/kg p.c./j) rat, Wistar; 10/sexe/groupe	DSENO = 1500 ppm mâles = 103, femelles = 124 mg/kg p.c./j DMENO = 6000 ppm mâles = 428, femelles = 513 mg/kg p.c./j **Non neurotoxique**	Pas de mortalité, pas d'effets sur les signes cliniques, la batterie d'observations fonctionnelles, la pathologie clinique, l'histopathologie ou les tissus nerveux 6000 ppm : mâles et femelles — diminution de la consommation d'aliments, du p.c., de GPC; augmentation de l'activité motrice

Recommandation pour la DARf : 1. Population générale : non requise à cause de la relativement faible toxicité aiguë
2. Femmes en âge de procréer (13 – 50 ans) : compte tenu de données préoccupantes quant à la tératogénicité observées dans l'étude chez le rat, on a établi une DARf de 0,13 mg/kg p.c. d'après la DSENO sur le plan du développement de 40 mg/kg p.c./j, un facteur d'incertitude standard de 100 et un facteur de sécurité de 3× pour tenir compte de la toxicité pour la progéniture à des doses non toxiques pour la mère.

Recommandation pour la DJA : 0,02 mg/kg p.c./j d'après la DSENO de 5 mg/kg p.c./j chez les rats mâles provenant de l'étude d'oncogénicité de deux ans, avec un facteur d'incertitude de 100, et un facteur de sécurité de 3× pour tenir compte de la plus grande sensibilité de la progéniture.

Annexe II Résidus

Tableau 1 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

MODE D'EMPLOI DU PESTICIDE SUR LES CULTURES						
Culture	**Type de formulation**	**Moment**	**Dose g m.a./ha**	**Nombre d'applications/ saison**	**Dose maximale g m.a./ha**	**DAAR (jours)**
Lin	EC	Traitement au sol de l'émergence à 50 cm	33 – 50	1	50	60
Lentilles	EC	Traitement au sol de l'émergence au stade de 12 feuilles (50 cm)	33 – 50	1	50	60
Pois secs	EC	Traitement au sol de l'émergence au stade de 9 feuilles (50 cm)	33 – 50	1	50	60

Restrictions de l'étiquette
- Le pâturage sur les pois peut être permis si l'on respecte le DAAR de 60 jours.
- Le pâturage sur les lentilles et le lin (ou ces cultures coupées pour fourrage) n'est pas soutenu.
- Un DAAP de 40 jours est requis.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES	
Solubilité dans l'eau, 25 °C (mg/L)	40 (pH 6.5); 7250 (pH 9.0)
Solubilité dans les solvants (température non précisée) (g/L)	70 g/100 mL dans l'acétone; 33 g/100 mL dans le méthanol; 16 g/100 mL dans le 2-propanol; 69 g/100 mL dans l'acétate d'éthyle; 77 g/100 mL dans l'acétonitrile; 119 g/100 mL dans le dichlorométhane; 82 g/100 mL dans le toluène; 1.0 g/100 mL dans le n-heptane; 15 g/100 mL dans le 1-octanol; 8.0 g/100 mL dans l'huile d'olive
Coefficient de partage octanol-eau (Log K_{ow}) à 25 °C	1.5 (eau pure); 2.44 (pH 4); 0.20 (pH 7); -1.15 (pH 9)
Constante de dissociation (pK_a) à 25 °C	pK_a = 4.58
Pression de vapeur à 25 °C	2.7×10^{-7} hPa
Densité relative (g/cm^3)	1.284 g/cm^3
Plage de fusion (°C)	72.5 – 74.4
Spectre d'absorption UV-visible	λ (nm) / ε ($l \times mol^{-1} \times cm^{-1}$): 204 / 9.5×10^3; 225 / 4.6×10^3; 258 / 1.1×10^4; 290 / 6.8×10^3; 300 / 3.1×10^3. On ne prévoit pas d'absorption UV à λ > 350 nm.

MÉTHODE D'ANALYSE				
Paramètres	**Matrices végétales**			
Nom de la méthode	**587**	**D9701/1**	**D9704/1**	**620-DD-F**
Type	Collecte de données	Collecte de données	Collecte de données et réglementation	Collecte de données
Substances à analyser	DMP et OH-DMP	DMP et OH-DMP	GP et OH-GP	DD
Instrumentation	CPG/SM	CPG/SM	CPL/SM/SM	CLHP/UV et CPL/SM
LQ	0.10 ppm	0.10 ppm	0.10 ppm	0.05 ppm
VLI	Aucune étude de VLI n'a été soumise.	L'étude de VLI a montré des récupérations négligeables, mais les écarts-types étaient faibles et les facteurs de correction ont pu être appliqués.	L'étude de VLI était acceptable.	Aucune étude de VLI n'a été soumise.
Extraction/ nettoyage	Les résidus sont extraits avec du MeOH aqueux. Après le fractionnement avec de l'alcool isopropylique et l'évaporation du MeOH, on ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Après l'oxydation et la méthylation, le nettoyage se fait avec des colonnes SepPak de NH_2 et C_{18}.	Les résidus sont extraits avec du MeOH aqueux. Après l'extraction avec de l'alcool isopropylique et l'évaporation du MeOH, on ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Après l'oxydation et la méthylation, le nettoyage se fait avec une colonne Florisil.	Les résidus sont extraits avec du MeOH aqueux. Après l'extraction avec de l'alcool isopropylique et l'évaporation du MeOH, on ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Après l'oxydation, le nettoyage se fait avec une colonne a C_{18}.	Les résidus sont extraits avec du MeOH aqueux. Après l'extraction avec de l'alcool isopropylique et l'évaporation du MeOH, on ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Le nettoyage se fait avec une colonne SepPak.
Radiovalidation	Adéquate	Aucune	Aucune	Adéquate
Méthode d'analyse de plusieurs résidus	Les protocoles A à F n'étaient pas adéquats pour l'analyse des résidus de la tépraloxydime.			

Paramètres	Matrices animales		
Nom de la méthode	389/0	780	975/1
Type	Collecte de données et réglementation	Collecte de données	Collecte de données
Substances à analyser	DMP, OH-DMP et DML	DMP, OH-DMP et DML	DMP, OH-DMP et DML
Instrumentation	CPG/SM	CPG/SM	CPG/SM
LQ	0.03 ppm pour le lait et la crème; 0.15 ppm pour les tissus	0.15 ppm	0.15 ppm
VLI	La VLI soumise était acceptable.	Aucune VLI soumise	Aucune VLI soumise
Extraction/ nettoyage	On extrait les résidus du lait et de la crème avec de l'ACN:hexane, et des tissus avec du MeOH aqueux. On ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Le nettoyage se fait sur des colonnes de gel de silice et d'ELS avec phényle.	On extrait les résidus des tissus avec du MeOH aqueux. On ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Le nettoyage final se fait sur des colonnes de silice et de C_{18}.	On extrait les résidus des tissus avec du MeOH aqueux. On ajoute du $Ca(OH)_2$ pour faire précipiter les impuretés. Le nettoyage final est fait sur des colonnes de gel de silice et d'ELS avec phényle.
Radiovalidation	Adéquate	Adéquate	Adéquate
Méthode d'analyse de plusieurs résidus	Les protocoles A à F n'étaient pas adéquats pour l'analyse des résidus de la tépraloxydime.		

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX — SOJA		
Position du marqueur radioactif	[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime	[pyran-4-^{14}C]tépraloxydime
Site d'essai	En pots, à l'intérieur	En pots, à l'intérieur
Traitement	Traitement de postlevée, 51 j après les semis	Traitement de postlevée, 51 j après les semis
Dose	100 et 300 g m.a./ha	100 et 300 g m.a./ha
Dose saisonnière	100 et 300 g m.a./ha	100 et 300 g m.a./ha
DAAR	60 j	60 j
La tépraloxydime est absorbée par le soja, diffusée dans toute la plante et grandement métabolisée.		

Métabolites identifiés										
[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime										
Métabolite	Fourrage 30 JAT (RRT = 3,54 ppm)		Graines 60 JAT (RRT = 1,62 ppm)		Feuillage 60 JAT (RRT = 35,19 ppm)		Tiges 60 JAT (RRT = 0,475 ppm)		Gousses 60 JAT (RRT = 1,57 ppm)	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm
Tépraloxy-dime	25.8	0.915	7.85	0.125	14.05	4.946	9.23	0.044	3.49	0.05
5-OH-DP	ND	—	16	0.258	ND	—	ND	—	ND	—
DD	3.91	0.139	5.88	0.094	1.03	0.363	2.14	0.01	4.41	0.07
DD-2	0.69	0.02	0.72	0.011	0.89	0.314	1.33	0.01	0.43	0
DP-1	1.56	0.05	0.91	0.015	3.2	1.121	0.8	0	1.47	0.02
DP-2	3.07	0.108	0.52	0.01	2.53	0.887	ND	—	1.06	0.02
DP-6	ND	—	6.05	0.097	4.4	1.549	1.49	0.01	ND	—
15 (tetrahydro-DP)	0.7	0.02	0.09	0	0.57	0.199	ND	—	ND	

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX — CANOLA	
Position du marqueur radioactif	[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime
Site d'essai	À l'extérieur, dans des pots de plastique
Traitement	45 jours après les semis, au stade de 6 à 8 feuilles
Dose	100 ou 300 g m.a./ha
Dose saisonnière	100 ou 300 g m.a./ha
DAAR	61/67 j
La tépraloxydime est absorbée par le canola, diffusée dans toute la plante et grandement métabolisée.	

Métabolites identifiés (canola, suite)				
[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime				
Métabolite	Graine		Paille	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm
Tépraloxydime	—	—	2.1	0.035
5-OH-DP	38	0.42	1.6	0.027
6-OH-DP-2	5.8	0.064	4.2	0.068
5-OH-DP-1	7.8	0.086	6.7	0.109
DD-2	—	—		
DD	—	—	3.8	0.062
DP-2	—	—	3.1	0.05
DP-1	—	—	1.8	0.029
DD-4	—	—	3.3	0.052
DD-1	—	—	4.2	0.069

[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime				
Métabolite	Graine		Paille	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm
GP	—	—	10.2	0.166
DD-6	—	—	2.2	0.036

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX — BETTERAVES À SUCRE

L'étude de métabolisme de la [cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime sur et dans les betteraves à sucre n'est pas valide car 24.9 – 49.2 % des RRT n'ont pas été identifiés ou caractérisés.

ÉTUDE SUR LES CULTURES D'ASSOLEMENT EN MILIEU CLOS — Radis, bette à cardes, sorgho, blé

Position du marqueur radioactif	[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime	[pyran-4-^{14}C]tépraloxydime
Site d'essai	Parcelles confinées	Parcelles confinées
Formulation utilisée pour l'essai	Toluène	Toluène
Dose et moment d'application	112 g m.a./ha	112 g m.a./ha
Métabolites identifiés		
Position du marqueur radioactif	**[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime**	**[pyran-4-^{14}C]tépraloxydime**
Racines de radis DAAP 40 j	DP-2, < 0.001 ppm (< 1.1 % RRT)	0.001 ppm (1.7 % RRT)

NATURE DU RÉSIDU CHEZ LA POULE PONDEUSE — Tépraloxydime

Espèce	Dose	Durée du dosage (j)	Sacrifice (h)
Poule	0.7 (dose faible) et 15.4 (dose élevée)	8 (dose faible) et 5 (dose élevée)	23 (dose faible) et 3 (dose élevée) après la dernière dose

82.4 – 93.7 % des RRT ont été éliminés dans les excréments et le lavage de cage; la radioactivité récupérée des œufs variait de 0.59 – 0.74 % des RRT; la radioactivité récupérée de tous les autres tissus variait de 0.43 – 6.60 % des RRT.

Métabolites identifiés

Position du marqueur radioactif	**[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime**											
Métabolite	Blanc d'œuf (4.64 ppm)		Jaune d'œuf (0,910 ppm)		Foie (14,9 ppm)		Muscle (3,93 ppm)		Gras (3.02 ppm)		Peau (4,95 ppm)	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm
Tépraloxydime	23.4	1.09	6.7	0.06	20.6	3.07	14.8	0.58	45.6	1.37	39.2	1.9
2-OH-P-DP	10.3	0.48	—	—	1.3	0.19	12	0.47	—	—	3.9	0.2
2-OH-P-DP-2	0.7	0.03	—	—	1	0.15	4.9	0.19	—	—	1.3	0
DD	–	—	–	—	2.6	0.39	—	—	—	—	—	—
DL	4.8	0.22	0.8	0.01	1.8	0.26	1.5	0.1	—	—	5.7	0.3
DL-1	1.7	0.08	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DL-2	1	0.05	—	—	2.2	0.32	0.5	0	—	—	0.6	0
DL-6	6.1	0.28	3.8	0.03	7.2	1.08	2.4	0.1	—	—	—	—
DP-1	3.2	0.15	—	—	5.9	0.89	3.2	0.13	3	0.1	1.7	0
DP-2	7.7	0.36	22.1	0.2	4.6	0.68	9	0.35	15	0.45	17.6	0.9
DP-4	2.1	0.1	—	—	—	—	1.7	0.1	1.9	0.1	—	—
DP-6	8.9	0.41	6.9	0.06	7	1.05	14.6	0.57	9.1	0.28	17.4	0.9
NH_2-DP	2	0.09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

NATURE DU RÉSIDU CHEZ LA POULE PONDEUSE — 5-OH-DP			
Espèce	Dose (mg m.a./kg p.c./j)	Durée du dosage (j)	Sacrifice (h)
Poule	0,68 (dose faible) et 17,2 (dose élevée)	8 (faible dose) et 5 (dose élevée)	23 (dose faible) et 3 (dose élevée) après la dernière dose

71,8 – 95,7 % des RRT ont été éliminés dans les excréments et le lavage de cage; 0,87 – 0,80 % des RRT ont été récupérés dans les œufs; 0,13 – 1,0 % des RRT ont été récupérés dans les autres tissus.

Métabolites identifiés

Position du marqueur radioactif	**[cyclohexène-4(6)-^{14}C]5-OH-DP**

Métabolite	Blanc d'œuf (7,83 ppm)		Jaune d'œuf (1,05 ppm)		Foie (7,69 ppm)		Muscle (3,93 ppm)		Gras (0,642 ppm)		Peau (3,95 ppm)	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm
5-OH-DP	76,7	6,01	58,7	0,62	44,7	3,44	64,4	2,53	72,2	0,46	65	2,5
5-OH-DP-1	4,8	0,38	3,7	0	4,3	0,33	7	0,28	4,1	0	6,1	0,2
5-OH-DP-2	4,5	0,35	10,3	0,11	6,5	0,5	9	0,36	4,6	0	11	0,4
5-OH-DP-4	0,6	0,05	–	—	—	—	—	—	1,4	0	—	—
5-OH-DP-6	11,5	0,9	10,7	0,11	11,2	0,86	6,9	0,27	5,8	0	7,1	0,3

NATURE DU RÉSIDU CHEZ LES RUMINANTS — Tépraloxydime			
Espèce	Dose (mg m.a./kg p.c./jour)	Durée du dosage (j)	Sacrifice (h)
Chèvre	0,33 (dose faible) et 7,43 (dose élevée)	5 (dose faible) et 7 (dose élevée)	23 (dose faible) et 3,8 (dose élevée)

76,5 – 90,6 % des RRT ont été éliminés dans les excréments et l'urine; 0,14 – 0,25 % des RRT ont été récupérés dans le lait; 5,18 – 14,43 % des RRT ont été récupérés dans d'autres tissus.

Métabolites identifiés

Position du marqueur radioactif	**[cyclohexène-4(6)-^{14}C]tépraloxydime**

Métabolite	Lait (0,569 ppm)		Foie (11,29 ppm)		Reins (13,05 ppm)		Muscle (2,06 ppm)		Gras (1,25 ppm)	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm
Tépraloxydime	30,9	0,176	9,7	1,091	30,7	4,009	61	1,252	71,8	0,817
DL	19,5	0,11	4,9	0,547	7,4	0,968	5,3	0,109	—	—
2-OH-P-DP	3,9	0,022	0,7	0,086	5,3	0,691	7,3	0,15	—	—
DL-1	5,7	0,032	—	—	2,9	0,379	—	—	—	—
DL-2	—	—	1,1	0,121	—	—	—	—	—	—
DP-1	—	—	6,7	0,752	2,7	0,352	1,9	0,04	—	—
DP-2	—	—	2,4	0,275	—	—	—	—	—	—
620M015	1	0,01	—	—	—	—	—	—	—	—
N15	—	—	16,5	1,861	1,6	0,204	—	—	—	—
DD	—	–	0,3	0,037	1,2	0,162	—	—	—	—
DP-6	—	—	0,3	0,03	—	—	—	—	—	—
Tépraloxydime conjuguée à l'acide glucuronique	—	–	–	–	10	1,308	—	—	—	—
620M043	—	—	0,1	0,016	—	—	—	—	—	—

Position du marqueur radioactif	[pyrane-4-^{14}C]tépraloxydime									
Métabolite	Lait (0,280 ppm)		Foie (17,81 ppm)		Reins (11,33 ppm)		Muscle (2,93 ppm)		Gras (2,70 ppm)	
	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm
Tépraloxydime	11.8	0.034	16.7	2.99	34.7	3.93	44	1.29	53.5	1.44
DL	9.4	0.026	—	—	4.9	0.55	—	—	—	—
2-OH-P-DP	12.3	0.034	—	—	18.4	2.08	13.5	0.4	5.7	0.15
DP-1	—	—	17.6	3.13	—	—	—	—	—	—
N15	—	—	8.9	1.59	—	—	—	—	—	—
Tépraloxydime conjuguée à l'acide glucuronique	—	—	—	—	11.1	1.25	—	—	—	—

NATURE DU RÉSIDU CHEZ LES RUMINANTS—5-OH-DP

Espèce	Dose (mg m.a./kg p.c./jour)	Durée du dosage (j)	Sacrifice (h)
Chèvre	0,26 (dose faible) et 8,04 (dose élevée)	6 (dose faible) et 8 (dose élevée)	23 (dose faible) et 3 (dose élevée)

83.1 – 90.2 % des RRT ont été éliminés dans les excréments et l'urine; 0,09 – 0,1 % des RRT ont été récupérés dans le lait; 2.20 – 7.09 % des RRT ont été récupérés dans les autres tissus.

Métabolites identifiés

Position du marqueur radioactif	[cyclohexène-4(6)-^{14}C]5-OH-DP					
Métabolite	Lait (0,008 ppm)		Rein (0,041 ppm)		Foie (0,035 ppm)	
	% de RRT	ppm	% de RRT	ppm	% de RRT	ppm
5-OH-DP	36	0.003	33.4	0.014	12.7	0.004
5-OH-DP-1	15.3	0.001	11.3	0.005	7.6	0.003
6-OH-DP-2	8.5	0.001	2.6	0.001	4.2	0.001
5-OH-M04	—	—	0.7	< 0.001	1.3	< 0.001
5-OH-M05	—	—	2	0.001	1	< 0.001
5-OH-M10	21	0.002	2.3	0.001	2.9	0.001
5-OH-M11	5.1	< 0.001	2.6	0.002	1	< 0.001
5-OH-M18	—	—	—	—	3	0.001
5-OH-DP-6	—	—	—	—	trace	< 0.001
5-OH-M28	—	—	6.2	0.003	2.7	0.001

ESSAIS SUR LES CULTURES EN CHAMP — Lentilles

Au Canada, on a mené 12 essais individuels en champ sur les lentilles, à 1× et 2× la dose maximale prescrite par l'étiquette (dans les zones 5, 7 et 14), de 1995 à 1996.

Denrée	Dose totale kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Niveaux de résidus (ppm)				
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne
Graines de lentille	0.1	60	Total*	16	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10
Graines de lentille	0.05	60 – 67	Total*	16	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10
Graines de lentille	0.1	60 – 67	Total*	16	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10

*Total = tépraloxydime et métabolites pouvant se transformer en DMP + 5-OH-DP et métabolites pouvant se transformer en OH-DMP

DISSIPATION DES RÉSIDUS

Le demandeur n'a soumis aucune étude de dissipation car tous les niveaux de résidus se situaient sous la LQ.

ESSAIS SUR LES CULTURES EN CHAMP — Pois secs

Au Canada, on a mené 12 essais en champ individuels sur les pois secs à 1× et 2× la dose maximale prescrite par l'étiquette (dans les zones 5, 7 et 14), de 1995 à 1996.

Denrée	Dose totale kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Niveaux de résidus (ppm)				
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne
Fourrage de pois sec	0,1	15 – 18	Total*	16	< 0,10	0,148	0,126	0,107
Graines de pois sec	0,1	59 – 60	Total*	16	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Fourrage de pois sec	0,05	17 – 21	Total*	12	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Fourrage de pois sec	0,1	17 – 21	Total*	12	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Graines de pois sec	0,05	60 – 61	Total*	16	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Graines de pois sec	0,1	60 – 61	Total*	16	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10

*Total = tépraloxydime et métabolites pouvant se transformer en DMP + 5-OH-DP et métabolites pouvant se transformer en OH-DMP.

DISSIPATION DES RÉSIDUS

Le demandeur n'a soumis aucune étude de dissipation car tous les niveaux de résidus dans les fractions comestibles se situaient sous la LQ.

ESSAIS SUR LES CULTURES EN CHAMP — Lin

Au Canada, on a mené 12 essais en champ individuels sur le lin à 1× et 2× la dose maximale prescrite par l'étiquette (dans les zones 5, 7 et 14), de 1995 à 1996.

Denrée	Dose totale kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Niveaux de résidus (ppm)				
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne/ Médiane
Graines de lin	0,1	59 – 60	Total*	16	< 0,10	0,12	0,11	0,1
Graines de lin	0,05	59 – 60	Total*	16	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Graines de lin	0,1	59 – 60	Total*	16	< 0,10	< 0,10	< 0,10	< 0,10

*Total = tépraloxydime et métabolites pouvant se transformer en DMP + 5-OH-DP et métabolites pouvant se transformer en OH-DMP.

DISSIPATION DES RÉSIDUS

Le demandeur n'a soumis aucune étude de dissipation car les niveaux de résidus se situaient à ou sous la LQ.

LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS

Lentilles, pois secs et lin	0,10 ppm
Lait	0,03 ppm
Œufs	0,15 ppm
Viande et sous-produits de viande	0,15 ppm

ACCUMULATION EN CHAMP DANS LES CULTURES D'ASSOLEMENT

Étude non soumise ou non requise.

ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À L'ALIMENTATION HUMAINE OU ANIMALE

Fraction	Niveaux moyens de résidus (ppm)	Facteur de concentration
Tourteau de canola	0,52 – 1,08	0,70 – 0,95
Huile brute de canola	0,14 – 0,30	0,19 – 0,25
Huile raffinée de canola	0,10 – 0,11	0,07 – 0,18

ALIMENTS POUR LE BÉTAIL			
La charge alimentaire théorique maximale (CATM) est estimée à 0.20 ppm pour les bovins et à 0.05 ppm pour la volaille.			
Tissus/matrices	**Niveau d'alimentation (ppm)**	**Niveau maximum de résidus (ppm)**	**Résidus anticipés* (ppm)**
Œufs de volaille	5 ppm	0.20	< 0.15
Muscle de volaille	5 ppm	0.17	< 0.15
Foie de volaille	5 ppm	0.73	< 0.15
Gras de volaille	5 ppm	0.19	< 0.15
Lait de vache	50 ppm	0.06	< 0.03
Muscle de bovin	5 ppm	< 0.151	< 0.15
Foie de bovin	5 ppm	< 0.150	< 0.15
Reins de bovin	5 ppm	< 0.150	< 0.15
Gras de bovin	5 ppm	< 0.150	< 0.15
			*Tous sous la LQ

Tableau 2 Survol de la chimie des résidus dans les aliments dans le cadre des études de métabolisme et d'évaluation du risque

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX	
RP pour la VÉRIFICATION RÉGLEMENTAIRE (Figure 2.3.3.1) **Cultures principales**	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en GP + 5-OH-DP et OH-GP.
Cultures d'assolement	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en GP + 5-OH-DP et en OH-GP.
RP pour l'ÉVALUATION DES RISQUES (Figure 2.3.3.1)	
Cultures principales	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en GP + 5-OH-DP et en OH-GP.
Cultures d'assolement	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en GP + 5-OH-DP et en OH-GP.
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Le métabolisme dans les légumineuses (groupe de cultures 6) et le métabolisme dans les oléagineux (groupe de cultures 12) sont compris mais diffèrent qualitativement et quantitativement. La troisième étude sur les cultures (betteraves à sucre) soumise n'était pas valide.
ÉTUDES CHEZ LES ANIMAUX	
ANIMAUX	**Volaille et ruminants**
RP pour VÉRIFICATION RÉGLEMENTAIRE (Figure 2.3.4.1)	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en DMP + 5-OH-DP, en OH-DMP et en DML.
RP pour l'ÉVALUATION DU RISQUE (Figure 2.3.4.1)	La tépraloxydime et ses métabolites pouvant se transformer en DMP + 5-OH-DP, en OH-DMP et en DML.
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS LES ANIMAUX	Semblable
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES	Oui, mais ils ne se concentrent pas.

RISQUE ALIMENTAIRE reliés aux aliments et à l'eau soumis à des LMR et des limites de tolérances américaines			
Risque alimentaire chronique non-cancérogène **DJA = 0,02 mg/kg p.c.** **CPE = 2,1 µg/L**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMÉ (% de DJA)**	
		Aliments	**Aliments + CPE**
	Tous les nourrissons de < 1 an	47.5	47.6
	Enfants de 1 à 2 ans	55.7	55.9
	Enfants de 3 à 5 ans	47.7	47.9
	Enfants de 6 à 12 ans	32.8	32.1
	Adolescents de 13 à 19 ans	19.3	19.4
	Adultes de 20 à 49 ans	15.4	15.6
	Adultes de 50 ans et plus	12.4	12.5
	Femmes de 13 à 49 ans	14.5	14.7
	Population totale	20	20.1
Analyse de l'exposition alimentaire aiguë, 95e centile **DARf = 0,13 mg/kg p.c.** **CPE = 2,4 µg/L**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMÉ (% de DARf)**	
		Aliments	**Aliments + CPE**
	Femmes de 13 ans et plus	5.84	5.06
Q*	**Sans objet**		

Annexe III Évaluation environnementale

Tableau 1 Comportement et devenir en milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Valeur				Commentaires
Transformation abiotique						
Hydrolyse	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	pH	t½: j			voie importante en conditions acides: lente à neutre en conditions alcalines
			22 °C	35 °C	45 °C	
		pH 4 : pH 5 : pH 7 : pH 9 :	3.5 24.4 > 66 > 66	1.4 5.1 56.2 66	0.3 1.1 21.4 16.8	
Phototransformation sur le sol	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	t½ : 1.1 jour				voie importante de transformation
Biotransformation						
Biotransformation en sol aérobie	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	t½ : 5.3 jours TD_{90} : 17.7 jours				produit non persistant: voie importante de transformation
	tépraloxydime marquée sur le cycle tétrahydropyrane	t½ : 9 jours TD_{90} : 28 jours				produit non persistant: voie importante de transformation
Biotransformation en sol anaérobie	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	t½ : 3.2 mois TD_{90} : 10.5 mois eau : 3.2 mois sol : 3.0 mois				modérément persistant
Mobilité						
Adsorption dans le sol	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	sol	K_d	K_{oc}		
		sable	0.01	3.7		extrêmement mobile
		loam sableux	0.04	8.4		extrêmement mobile
		sable loameux	0.42	26.5		extrêmement mobile
		loam	0.53	20.2		extrêmement mobile
		argile	1.5	77.2		très mobile
Volatilisation	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	4 et 8 % de la RA s'est volatilisée de la surface du sol et des végétaux, respectivement				faible potentiel de volatilisation

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Études sur le terrain			
Dissipation sur le terrain	BAS 620 00 H (EP)	TD_{50} : Manitoba : 6 jours Saskatchewan : 3 jours Alberta : 12 jours Dakota du Nord : 9 jours	non persistant
		TD_{90} : Manitoba : 36 jours Saskatchewan : 20 jours Alberta : 76 jours Dakota du Nord : 31 jours	faible potentiel de transfert à la saison suivante
Lessivage sur le terrain		aucun résidu sous 5 cm de profondeur	faible potentiel de lessivage et de contamination de l'eau souterraine

Tableau 2 Produits de transformation en milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Produits de transformation	
		Majeurs	Mineurs
Transformation abiotique			
Hydrolyse	tépraloxydime marquée sur le cyclohexène	DP-2 (68 %) et DP-8 (20 %)	DP-6 (2 %), DP-10, GP et FP
Phototransformation sur le sol	tépraloxydime marquée sur le cyclohexène	DP-1 (11%), GP (22%) and FP (18%)	DP-2 (5%) and DP-6 (4%)
Biotransformation			
Biotransformation en sol aérobie	tépraloxydime marquée sur le cyclohexène	aucun	DP-1 (2,8 %), DP-2 (7,5 %) et DP-4 (2,4 %)
	tépraloxydime marquée sur le tétrahydropyrane	aucun	DP-1 (2,8 %) et DP-2 (9,2 %)
Biotransformation en sol anaérobie	tépraloxydime marquée sur le cyclohexène	DP-1 (12,1 %)	DP-2 et DP-6
Études sur le terrain			
Dissipation sur le terrain	BAS 620 00H (EP)	DP-1 (12 % au site du Dakota du Nord) DP-2 (17 % au site albertain et 15 % au site du Dakota du Nord)	

( ) concentration maximale de RA

Tableau 3 Comportement et devenir en milieu aquatique

Propriété	Substance à l'essai	Valeur				Commentaires
Transformation abiotique						
Hydrolyse	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	pH	t½: d			principale voie en conditions acides; lente en conditions neutres et alcalines
			22 °C	35 °C	45 °C	
		pH 4 : pH 5 : pH 7 : pH 9 :	3.5 24.4 > 66 > 66	1.4 5.1 56.2 66	0.3 1.1 21.4 16.8	
Phototransformation dans l'eau	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	demi-vies : pH 5 : 0,7 j pH 7 : 1,5 j pH 9 : 1,6 j				principale voie de transformation
Biotransformation						
Biotransformation dans des systèmes sédiment/eau aérobies	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	système complet : t½ = 48.6 – 171.4 jours TD_{50} = 161.5 jours				modérément persistant
		eau : t½ = 41 – 129 jours TD_{50} = 136,2 jours				légèrement à modérément persistant
Biotransformation dans des systèmes sol/eau anaérobies	radiomarqueur sur le cyclohexène[e-4(6)-^{14}C]	système complet : t½ : 3,2 mois TD_{50} : 10,5 mois				modérément persistant
		t½ eau : 3,2 mois t½ sol : 3,0 mois				

Tableau 4 Produits de transformation en milieu aquatique

Propriété	Substance à l'essai	Produits de transformation	
		Majeurs	Mineurs
Transformation abiotique			
Hydrolyse	BAH 620H radiomarqué sur le cyclohexène	DP-2 (68 %) et DP-8 (20 %)	DP-6 (1,7 %), DP-10, GP et FP
Phototransformation dans l'eau	BAH 620H radiomarqué sur le cyclohexène	DP-1 (49,7 %), DP-2 (19,2 %), DP-6 (13,4 %) et GP (20,3 %)	DP-4
Biotransformation			
Biotransformation dans des systèmes sédiment/eau aérobies	BAH 620H radiomarqué sur le cyclohexène	DP-1 (11 %)	DP-1 et DP-6
Biotransformation dans des systèmes sol/eau anaérobies	BAH 620H radiomarqué sur le cyclohexène	DP-1 (12,1 %)	DP-2 et DP-6

( ) concentration maximale de RA

Tableau 5 Transformation, persistance et mobilité des produits majeurs de transformation dans l'environnement

Produit de transformation	$t_{½}$ ou TD_{50}	Interprétation
DP-1	Phototransformation en milieu aquatique : 14 jours	Voie importante de transformation dans l'environnement
	Biotransformation en milieu aquatique aérobie : 12.4 – 43.2 jours	De non persistant à légèrement en milieu aquatique
	Adsorption K_d = 0.47 – 3.9	De modérément à extrêmement mobile dans les sols
	TD_{50} sur le terrain = 28 jours	Légèrement persistant dans les sols
DP-2	Phototransformation en milieu aquatique : 6 jours Phototransformation dans le sol : 4 jours	Voie principale de transformation dans l'environnement
	Adsorption K_d= 0.35 – 14.7	De modérément à très mobile dans les sols
	TD_{50} sur le terrain = 198 – 235 jours	Persistant en conditions naturelles (sur le terrain)
DP-6	Phototransformation en milieu aquatique : 7 jours Phototransformation dans le sol : 3 jours	Voie importante de transformation dans l'environnement
GP	Phototransformation dans le sol : 12 jours	Pourrait être une voie de transformation dans l'environnement

Tableau 6 Effets sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence		Degré de toxicité
			CSEO/DSEO	CL_{50}/CE_{50}	
Invertébrés					
Lombric	aiguë (mg/kg)	Tépraloxydime	CSEO = 400 m.a.	CL_{50} > 1000	
		PC	CSEO = 781 PC	CL_{50} > 1390 PC	
		PC + Dash HC	CSEO = 63 PC + 225 Dash HC	CL_{50} = 120.3 PC + 437 Dash HC	
Abeille	orale (µg/abeille)	Tépraloxydime	CSEO = 10 m.a.	CL_{50} > 25 m.a.	non toxique
		PC + Dash HC	CSEO = 30 PC + 120 Dash HC	CL_{50} > 40 PC + 160 Dash HC	non toxique
	contact (µg/abeille)	PC + Dash HC	CSEO = 40 PC + 160 Dash HC	CL_{50} > 40 PC + 160 Dash HC	non toxique

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence		Degré de toxicité
			CSEO/DSEO	CL_{50}/CE_{50}	
Oiseaux					
Colin de Virginie	aiguë (mg m.a./kg p.c.)	Tépraloxydime	DSEO = 500	DL_{50} > 2000	pratiquement non toxique
	alimentaire (mg m.a./kg régime alimentaire)	Tépraloxydime	CSEO = 1464	CL_{50} > 5869	pratiquement non toxique
	reproduction (mg m.a./kg régime alimentaire)	Tépraloxydime	CSEO = 1000		pas d'effet jusqu'à 1000 mg m.a./kg régime alimentaire
Canard colvert	alimentaire (mg m.a./kg régime alimentaire	Tépraloxydime	CSEO = 745	CL_{50} > 5914	pratiquement non toxique
Mammifères					
Rat	aiguë (mg m.a./kg p.c.)	Tépraloxydime	non disponible	DL_{50} > 2000	pratiquement non toxique
	alimentaire (mg m.a./kg régime alimentaire)	Tépraloxydime	CSEO = 500 (28 jours) CSEO = 300 (90 jours)	non disponible	
	reproduction (mg m.a./kg régime alimentaire)	Tépraloxydime	CSEO = 500		pas d'effet jusqu'à 500 mg m.a./kg régime alimentaire
Souris	alimentaire (mg m.a./kg régime alimentaire)	Tépraloxydime	CSEO = 1200 (90 jours)	non disponible	
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	émergence des plantules : p.s. ray-grass (g PC + 858.28 Dash HC)*	PC + Dash HC	CSEO = 28.2 PC	CE_{25} = 91.3 PC	effet phytotoxique observé
	vigueur végétative : p.s. maïs* (g PC + 858.28 Dash HC)*	PC + Dash HC	CSEO = 9.4 PC	CE_{25} = 25.2 PC	effet phytotoxique observé

* espèce et paramètre les plus sensibles

Tableau 7 Effets sur les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence (mg/L)		Degré de toxicité[a]
			CSEO	CL_{50}/CE_{50}	
Espèces d'eau douce					
Daphnia sp	Aiguë	Equinox (PC)	CSEO = 2,89 PC	CL_{50} = 7,44 PC	modérément toxique
Truite arc-en-ciel	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 48,2 m.a.	CL_{50} > 100 m.a.	non toxique
		Equinox (PC)	CSEO = 0,45 PC	CL_{50} = 4,45 PC	modérément toxique
		Equinox (PC) + Dash HC	CSEO = 0,43 PC + 0,83 Dash HC	CL_{50} = 0,91PC + 1,92 Dash HC	modérément toxique
Crapet arlequin	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 44,8 m.a.	CL_{50} = 78,2 m.a.	Légèrement toxique
Bioconcen-tration dans le poisson		Tépraloxydime	FBC = 2,3 (max)	demi-vie de dépuration = 0,92 jours	faible potentiel
Algue d'eau douce	Algue verte	Tépraloxydime	CSEO = 10,2 m.a.	CE_{50} = 21,9 m.a.	
		Equinox (PC)	CSEO = 0,4 PC	CE_{50} = 5,1 PC	
		Equinox (PC) + Dash HC	CSEO = 1,4 PC + 5,0 Dash HC	CE_{50} = 5,6 PC + 19,9 Dash HC	
	Algue bleue	Tépraloxydime	CSEO = 25,5 m.a.	CE_{50} = 108 m.a.	
Plantes : *Lemna* sp	Aiguë (Niveau 1)	Equinox (PC)	CSEO = 0,482	CE_{50} = 0,482	
	Aiguë (Niveau 2)	Tépraloxydime	CSEO = 1,11	CE_{50} = 6,5	
Espèces marines					
Crustacé (Crevette mysis)	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 120 m.a.	CL_{50} > 120 m.a.	pratiquement non toxique
		Equinox (PC)	CSEO < 0,26 PC	CL_{50} = 1,35 PC	modérément toxique
Mollusque (huître américaine)	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 73 m.a.	CE_{50} > 120 m.a.	pratiquement non toxique
		Equinox (PC)	CSEO = 0,36 PC	CE_{50} = 0,5 PC	très toxique
Mené tête-de-mouton	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 120 m.a.	CL_{50} > 120 m.a.	pratiquement non toxique
		Equinox (PC)	CSEO = 3,1 PC	CL_{50} = 7,17 PC	modérément toxique
Diatomée marine	Aiguë	Tépraloxydime	CSEO = 0,55 m.a.	CL_{50} = 1,03 m.a.	

[a] Classification de l'EPA, s'il y a lieu

Tableau 8 Risques pour les organismes terrestres

Organisme	CPE	Substance à l'essai	Valeur de référence	QR	Risque
Invertébrés					
Lombric	0,022 mg m.a./kg sol	Tépraloxydime	CSEO = 400 mg m.a./kg sol	< 0.001	aucun
	0,115 mg PC/kg sol	PC	CSEO = 781.3 mg PC/kg sol	< 0.001	aucun
	0.369 mg PC + Dash HC/kg sol	PC + Dash HC	CSEO = 288 mg PC + Dash HC/kg sol	0.001	aucun
Abeille	50 g m.a./ha (dose d'application)	Tépraloxydime	CSEO =10 µg m.a./abeille (11.2 kg m.a./ha)	0.005	aucun
	824.4 g PC + Dash HC/ha (dose d'application)	PC + Dash HC	CSEO = 200 g PC + Dash HC µg/abeille 224 kg PC + Dash HC kg/ha	0.004	aucun
Oiseaux					
Colin de Virginie	PA : 0.13 mg m.a./sujet/j	Tépraloxydime	DSEO aiguë = 500 mg m.a./kg p.c.	648 jours	aucun
	8,75 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO alimentaire = 1414 mg m.a./kg régime	0.010	aucun
	8,75 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO reproduction = 1000 mg m.a./kg régime	0.010	aucun
Canard colvert	1.69 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO alimentaire = 745 mg m.a./kg régime	0.002	aucun
Mammifères					
Rat	PA = 1.51 mg m.a./sujet/j	Tépraloxydime	DSEO aiguë = 200 mg m.a./kg p.c. (1/10e de la DL_{50} de 2000 mg m.a./kg p.c.)	46 jours	aucun
	25.22 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO alimentaire = 300 mg m.a./kg régime	0.080	aucun
	25.22 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO reproduction = 500 mg m.a./kg régime	0.050	aucun
Souris	25.07 mg m.a./kg régime	Tépraloxydime	CSEO alimentaire = 1200 mg m.a./kg régime	0.020	aucun
Plantes vasculaires					
Plantes	Émergence des plantules	258 g PC + 570.4 g Dash HC/ha	91.3 g PC + 858.28 g Dash HC/ha	0.870	pas de risque
	Vigueur végétative	258 g PC + 570.4 g Dash HC/ha	CE_{25} = 25.2 g PC + 858.28 g Dash HC/ha	0.940	pas de risque

* espèce et paramètre les plus sensibles

Tableau 9 Risques pour les organismes aquatiques

Organisme	Exposition 0,033 mg m.a./L 0,172 mg PC/L 0,552 mg PC + Dash HC/L	Valeur de référence toxicologique mg/L	QR	Risque
Espèces d'eau douce				
Daphnia sp	PC	CSEO aigue : 2,89 PC	0,060	aucun
Truite arc-en-ciel	Tépraloxydime	CSEO aigue : 48,2 m.a.	0,001	aucun
	PC	CSEO aigue: 0,45 PC	0,380	aucun
	PC + Dash HC	CSEO aigue: 1,26 (PC + Dash HC)	0,440	aucun
Crapet arlequin	Tépraloxydime	CSEO aigue : 44,8 m.a.	0,001	aucun
Bioconcentration dans le poisson	Tépraloxydime	Demi-vie de dépuration : 0,92 j	FBC : 2,3 (max)	aucun
Algues vertes d'eau douce*	Tépraloxydime	CSEO: 10,2 m.a.	0,003	aucun
	PC	CSEO: 0,4 PC	0,430	aucun
Plantes : *Lemna* sp	Tépraloxydime	CSEO: 1,11 m.a.	0,030	aucun

* espèce la plus sensible

Références

Hoerger, F. D. et E. E. Kenaga (1972). Pesticide residues on plants: Correlation of representative uata as a basis for estimation of their magnitude in the environment. In *Environmental Quality and Safety—Chemistry, Toxicology and Technology. Vol II: Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environmen*t, Coulston, F. and F. Korte, eds., Academic Press, New York, pp. 9–28.

Kenaga, E. E. (1973). Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. *In* (Coulston, F. and F. Korte, eds.) *Environmental Quality and Safety—Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environment. Vol. II.* Georg Thieme Publishers, Stuttgart, and Academic Press, New York, pp. 166–181.